

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N^o 239

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

MAURICE-PIERRE BÉNASSY

Né le 16 Octobre 1904 à Paris

Ancien interne pr. des Hôpitaux de Paris

Considérations générales

sur les

**Hypersensibilités d'origine digestive
chez l'adulte**

(Travail du Service de M. le Professeur Agrégé PASTEUR VALLERY-RADOT)

Président de Thèse : M. le Professeur LEMIERRE

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1930

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PRÉSENTÉE PAR

MAURICE-PIERRE BÉNASSY

Né le 16 Octobre 1904 à Paris

Ancien interne pr. des Hôpitaux de Paris

Considérations générales

sur les

**Hypersensibilités d'origine digestive
chez l'adulte**

(Travail du Service de M. le Professeur Agrégé PASTEUR VALLERY-RADOT)

Président de Thèse : M. le Professeur LEMIERRE

PARIS

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1930

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	CUNEO.
Physiologie.....	ROGER.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie.....	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	N...
Pathologie médicale.....	N...
Pathologie chirurgicale.....	N...
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie.....	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique.....	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZAR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.....	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
Clinique médicale.....	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD
	Marcel LABBE
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULL.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
	DELBET
Clinique chirurgicale.....	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURÉ.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANN.
Clinique thérapeutique médicale.....	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire.....	BRANCA.
Professeur sans chaire.....	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Uanine. Neurologie et psychiatrie	LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
RTIN..... Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
AD (Henri) Pathologie médicale.	LEMAITRE..... Oto-rhino-laryngologie.
..... Physiologie.	LEROUX..... Anatomie pathologique.
IERE..... Chimie biologique.	LEVEUF..... Pathologie chirurgicale
..... Pathologie chirurgicale	LIAN..... Pathologie médicale.
..... Pathologie médicale.	MERCIER, Fern. Pharmacologie.
NAT..... Pathologie chirurgicale	MONDOR..... Pathologie chirurgicale
ALA..... Pathologie médicale.	MOREAU..... Pathologie médicale.
ROL..... Pathologie médicale.	MOULONGUET. Pathologie chirurgicale
ALLIER.. Pathologie médicale.	MOURE..... Pathologie chirurgicale
-D'ALLAINES.. Pathologie chirurgicale.	MULON..... Histologie.
ON..... Physique.	OBERLING..... Anatomie pathologique.
ELOT Pathologie médicale.	OLIVIER..... Anatomie.
LE Obstétrique.	PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
..... Urologie.	PORTES..... Obstétrique.
IER..... Pathologie expérimentale.	QUENU..... Pathologie chirurgicale
NEL..... Bactériologie.	RICHET..... Physiologie.
IER..... Pathologie chirurgicale	SEZARY..... Dermatologie et syphiligraphie.
JD..... Histologie.	VALLERY-RADOT (Pas-
IER..... Pathologie médicale.	teur)..... Pathologie médicale.
LACQUE. Anatomie.	VAUDESCAL... Obstétrique.
NEL..... Pathologie médicale.	VELTER..... Ophtalmologie.
NON..... Hygiène.	VERNE..... Histologie.
JX..... Parasitologie.	VIGNES..... Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

	MM.
UET... Pharmacologie.	NEVEU-LEMAIRE. .. Parasitologie,
OT..... Obstétrique.	RETTERRER..... Histologie.
EUX..... Obstétrique.	ZIMMERN..... Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.	LÉRI	Clinique médicale.
AUVRAY	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU. ...	Clinique chirurgicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL - LAVASTINE...	Clinique médicale.	SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
LE LORIER	Clinique obstétricale.		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, profes-	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique l'adulte pour les accidentés du travail, les de guerre et les infirmes adultes.
seur sans chaire		
FREY		Stomatologie.
CHAILLET-BERT		Education physique.
LEDoux-LEBARD		Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises
dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et
qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

AUX MIENS, A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMIERRE

*Qui a bien voulu nous faire le grand
honneur de présider cette thèse, avec
l'expression de notre vive gratitude.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ

PASTEUR VALLERY-RADOT

Dont les travaux et l'enseignement ont inspiré cette thèse, et dont la grande expérience et les conseils bienveillants nous ont été si précieux au cours de la rédaction de ce mémoire.

En témoignage de profonde reconnaissance et de respectueuse affection.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

M. le Professeur agrégé Mocquot.

Externat :

1924 } M. le Docteur FLANDIN;
 } M. le Professeur agrégé Pierre DESCOMPS;

1925. M. le Professeur WIDAL (*in memoriam*);

1926. M. le Professeur LEMIERRE;

1927 } M. le Docteur DARRÉ;
 } M. le Professeur agrégé Jean HUTINEL;

Internat provisoire :

1928. M. le Prof. agrégé PASTEUR VALLERY-RADOT ;

1929. M. le Docteur APERT;

A M. le Professeur agrégé BRULÉ;

A MM. les Docteurs Claude GAUTIER, LÉON-KINDBERG,
Médecins des Hôpitaux;

A M. le Docteur DEVRAIGNE, Accoucheur des Hôpit.;

A M. le Docteur JOLTRAIN, Chef de Laboratoire à la
Faculté.

PREMIÈRE PARTIE

GÉNÉRALITÉS

CHAPITRE PREMIER

Les hypersensibilités en général

Les hypersensibilités d'origine digestive constituent un chapitre très important des hypersensibilités en général. Nous expliquerons d'abord brièvement comment on peut concevoir à l'heure actuelle l'hypersensibilité en clinique.

Sans remonter à l'expérience de Magendie, qui remarqua que des lapins ayant reçu une injection sous-cutanée d'albumine d'œuf deviennent quelque temps après plus sensibles à une seconde injection d'ovo-albumine, mais n'en tira pas de conclusion, c'est à Ch. Richet qu'il faut attribuer tout le mérite

de la découverte de l'anaphylaxie, et c'est en se basant sur ses premières expériences réalisées avec Portier et utilisant le venin d'actinies, qu'il montra peu à peu la portée générale de cette découverte.

Arthus, Théobald Smith, Otto, Besredka étudièrent ce phénomène nouveau presque en même temps. Ils démontrèrent que n'importe quelle protéine peut provoquer l'anaphylaxie, et que pour pouvoir dire anaphylaxie, il est nécessaire et suffisant de réunir trois conditions :

- 1) une injection préparante;
- 2) une phase de sensibilisation (pendant laquelle l'organisme fabrique des anticorps contre la substance étrangère);
- 3) Une injection déchainante (c'est-à-dire amenant un conflit anticorps-antigène et aboutissant au choc).

En réalité, bien que cette notion d'anaphylaxie, comme son nom l'indique (*ana*, contraire, *phylaxis*, protection), semble absolument contraire à celle d'immunité, les mécanismes des deux phénomènes sont semblables. C'est, en effet, dans les deux cas, un contact antigène-anticorps. Mais, si dans le premier cas (immunité), le contact se fait d'une manière lente et progressive, dans le second (anaphylaxie), il se fait brutalement, et de ce fait bouleverse tellement l'organisme que, au lieu de protéger celui-ci, il le modifie violemment (Pasteur Vallery-Radot).

Telle quelle, l'anaphylaxie n'a vraiment pris toute

son importance que du jour où on l'a étendue du laboratoire à la clinique.

Il n'était pas difficile de lui attribuer les accidents de la sérothérapie. Mais c'est à Widal et ses collaborateurs, Abrami, Brissaud, Joltrain, que revient le mérite d'avoir montré l'existence de signes d'ordre anaphylactique dans l'asthme et l'urticaire.

En Amérique, à peu près à la même époque, on arriva aux mêmes conclusions qu'en France, en employant la méthode des épreuves cutanées, c'est-à-dire la cutiréaction.

Mais la question qui se pose est la suivante : S'agit-il réellement d'anaphylaxie dans les phénomènes cliniques ?

Dans le cas le plus simple, celui des accidents de la sérothérapie, l'identité n'est même pas absolue avec ce qui se passe chez l'animal. Chez celui-ci, en effet, dans des conditions toujours semblables, on obtient presque toujours un choc. Chez l'homme, au contraire, comme le fait remarquer Pasteur Vallery-Radot, dans des conditions toujours semblables, on n'obtient qu'exceptionnellement un choc. L'homme ne se sensibilise que très rarement.

Dans les cas encore plus complexes, où la sensibilisation a lieu par les voies naturelles, il est vraiment difficile de parler d'anaphylaxie, car n'oublions pas que pour dire anaphylaxie il faut trouver : une absorption préparante, un temps de sensibilisation, une absorption déchainante. Chez l'homme la sensibilisation se fait lentement, insidieusement, sans qu'on

puisse le plus souvent mettre en valeur les deux premiers termes (Widal et Abrami).

Il existe des faits encore plus difficiles à comparer avec l'anaphylaxie expérimentale. Ce sont ceux où un sujet fait des accidents *la première fois* qu'il est en contact avec une substance donnée (idiosyncrasie). Ici on ne peut plus parler d'anaphylaxie, puisqu'il n'y a pas eu apparemment sensibilisation, et cependant il existe des anticorps dans l'organisme de ces idiosyncrasiques. Ces anticorps peuvent être acquis héréditairement, ou bien ils s'expliquent par une sensibilisation à un corps voisin (Pasteur Vallery-Radot).

Donc, l'anaphylaxie expérimentale, l'anaphylaxie clinique et l'idiosyncrasie, bien que différentes par certains points, ne sont pas différentes dans leur essence, puisque l'une et l'autre ont pour substratum biologique un conflit antigène-anticorps. Aussi les Américains les ont-ils réunis sous le nom d'*allergie*. Ce terme a l'inconvénient de prêter à confusion avec l'allergie de von Pirquet, mot appliqué à la tuberculose. Aussi Pasteur Vallery-Radot préfère-t-il le terme d'hypersensibilité, qui a l'avantage de ne pas présu-mer de la nature du phénomène.

Le problème de l'hypersensibilité consiste à démontrer l'existence d'anticorps, puis les différentes réactions de l'organisme qui permettent de passer du conflit antigène-anticorps aux phénomènes cliniques.

L'existence même des anticorps et leur présence

dans les tissus est démontrée par l'épreuve de Dale. C'est, en effet, Dale le premier qui, isolant une corne utérine de cobaye femelle sensibilisée et maintenant ce muscle vivant en le plongeant dans du liquide de Locke, constate une réaction du muscle lorsqu'on ajoute à la solution de Locke une petite quantité de l'antigène auquel la cobaye était sensibilisée. Cette expérience si élégante montre la réalité de l'existence du conflit antigène-anticorps.

Une autre preuve de l'existence de l'anticorps est donnée par Prausnitz et Küstner. Leur première expérience a été pratiquée sur Küstner lui-même qui était hypersensible aux poissons. L'inoculation intracutanée du sérum de Küstner à des personnes normales, suivie 24 heures après d'une injection d'antigène au même endroit, amenait une réaction marquée : celle-ci faisait défaut avec le sérum des personnes normales.

Cette expérience, maintes fois répétée depuis en Allemagne, a été en particulier confirmée en France par Pasteur Vallery-Radot, Blamoutier, Justin-Besançon, Paul Giroud.

Comment aboutira-t-on du conflit antigène-anticorps aux réactions cliniques?

Il faut faire ici intervenir tout un ensemble de phénomènes.

Le rôle du *système nerveux* est le plus important. La symptomatologie du choc anaphylactique révèle

une participation considérable du système nerveux, soulignée par Richet et Portier ⁽¹⁾.

Cependant certains auteurs, comme Biedl et Krauss, discutent vivement le rôle principal attribué au système nerveux dans la production du choc. Kopackzewski considère même le système nerveux central comme sans importance dans l'éclosion des phénomènes de choc. Mais Widal et son école admettent la part considérable du système nerveux dans le choc anaphylactique chez l'homme.

Il semble bien que les manifestations les plus impressionnantes du choc soient liées au système nerveux de la vie végétative.

Arthus, de Waele montrent la participation du pneumogastrique dans le choc anaphylactique.

Bouché et Hustin concluent que le choc s'accompagne d'une irritation du système nerveux sympathique, suivie plus ou moins rapidement par une excitation du système nerveux parasympathique.

Tinel et Santenoise observent que les paralyseurs du vague empêchent ou diminuent dans certains cas les réactions hémoclasiques, alors qu'au contraire les excitants du vague les facilitent ou les accélèrent.

Simon et Fontaine, étudiant le choc hémoclasique consécutif à la laparotomie et l'éviscération, concluent que ce syndrome est la manifestation d'un réflexe viscéral.

(1) Remarquons tout de suite que le rôle du système nerveux n'existe guère qu'au moment du choc, alors que les glandes endocrines interviennent à la phase de sensibilisation.

Gautrelet met en évidence le rôle du parasympathique.

Glaser et Froman apportent des résultats du même ordre.

Mais, si le rôle du système nerveux n'est pas contestable, les uns considèrent que l'atteinte se fait au niveau des centres nerveux, les autres pensent que c'est le système périphérique qui est touché.

Garreton et Santenoise, étudiant le choc peptonique, observent que chez les animaux hypervagotoniques, on obtient facilement un choc intense ; par contre, les hypovagotoniques sont très résistants.

Billard fait jouer un rôle considérable aux lipoides du système nerveux. Pour lui, toute substance protectrice contre un choc agirait du fait qu'elle se fixe sur les lipoides du système nerveux et les rend incapables de participer au choc.

De l'ensemble de ces travaux, on peut tirer la conclusion que le rôle du système nerveux est considérable dans la symptomatologie du choc. C'est lui qui tient à peu près sous sa dépendance tous les phénomènes cliniques.

Notons cependant que la plupart des travaux font jouer un rôle primordial au *vague*, alors que le *sympathique* est le nerf vasomoteur par excellence et, de plus, le nerf des muscles lisses, dont le rôle est si important dans l'anaphylaxie.

Le *foie*, pour de nombreux auteurs, a une action capitale dans les phénomènes anaphylactiques.

Manwaring montre la relation étroite entre l'anaphylaxie et le foie.

Voegtlin et Bernheim constatent que cet organe est nécessaire pour que se produise le choc.

Pour Manwaring et Crowe, la caractéristique du choc serait la chute de pression artérielle. Ils l'attribuent, non pas à l'action directe de la protéine injectée, mais à une formation ou une libération explosive de substances dépressives au niveau du foie. Manwaring, à la suite de nombreuses expériences, conclut que le choc du chien est causé par une « *anaphylatoxine* » hépatique, des produits semblables à l'histamine étant formés ou libérés au niveau du foie, de telle sorte qu'un *choc typique ne peut se produire sur un chien déshépatisé*.

Manwaring, Hosepian, Enright et Porter constatèrent l'existence de contractions de l'utérus, de la vessie, de l'intestin dans le choc anaphylactique chez des chiens intacts, alors que ces contractions n'existaient pas chez des chiens déshépatisés.

Manwaring, Hosepian, O'Neill et Moy virent qu'un chien normal avec un foie transplanté d'un chien anaphylactisé réagissait par des manifestations anaphylactiques à une injection intraveineuse de la protéine spécifique. Ils virent aussi qu'un chien normal réagissait par des manifestations anaphylactiques caractéristiques quand on lui injectait le sang collecté du foie d'un chien anaphylactisé. Cependant un chien normal ne présente aucun symptôme si on lui injecte

le sang venant de la carotide d'un chien anaphylactisé, et recueilli deux à cinq minutes après le choc.

Robert Weil aussi regarde le foie comme jouant un rôle essentiel et considère la chute de tension comme un trouble de la circulation portale.

O'Neill, Moy et Manwaring virent que le glycogène disparaissait du foie dans les premières minutes du choc anaphylactique du chien.

D'autres faits montrent que la relation entre le foie et l'anaphylaxie n'est peut-être pas aussi certaine.

C'est ainsi que Omura (cité par Kazué et Suzuki) a constaté que la chute de tension artérielle se produisait même quand le foie était supprimé.

Solari, après Burne et Dale, répète les expériences de Manwaring qui tendent à démontrer l'existence d'une substance hypotensive déversée par le foie au cours du choc anaphylactique. Leurs résultats sont négatifs.

Hazlik et Stockton, étudiant l'anaphylaxie chez le pigeon, constatent que chez celui-ci le foie n'est pas indispensable à la production du choc.

Les résultats sont aussi contradictoires pour les glandes endocrines. Le *corps thyroïde* a été particulièrement étudié dans ses rapports avec l'anaphylaxie.

Du point de vue clinique.

Ley, Marañón, Carrasco, Fischberg, Ascoli et Fagnoli rapprochent certaines affections considérées

comme maladies par hypersensibilité, de divers troubles endocriniens.

Widal, Abrami, de Gennes, publiant des observations d'asthme chez des dysthyroïdiens, insistent sur le fait que parmi les facteurs prédisposants aux hypersensibilités, le fonctionnement défectueux des glandes à sécrétion interne est certainement un des plus manifestes.

Pour Popea et Constantinescu, les hypothyroïdiens sont plus difficilement préparés à l'anaphylaxie, tandis que les hyperthyroïdiens présentent un choc anaphylactique assez violent.

Du point de vue expérimental.

De nombreux travaux ont été entrepris.

Savini et Pistocchi observent que l'administration de poudre de *thyroïde* par voie buccale et à doses convenables, pendant les jours qui précèdent l'injection déchainante, exerce une action préventive chez les cobayes normaux.

Lanzenberg et Kepinow constatent que :

1° Le choc anaphylactique ne se produit pas chez des animaux ayant subi l'éthyroïdisation totale avant d'être sensibilisés.

2° Il suffit de laisser en place un fragment de tissu thyroïdien pour que les animaux ne soient pas préservés contre le choc.

3° Quand l'éthyroïdisation totale est pratiquée après la sensibilisation des animaux, ceux-ci ne sont pas davantage préservés et présenteront un choc comme les témoins.

Appelmans, reprenant les recherches de Lanzen-

berg et Kepinow, arrive à des conclusions opposées. Tous les animaux ayant subi l'ablation totale de la glande thyroïde ont reçu une injection sensibilisante quinze jours après. Tous ont présenté un choc comme les témoins non opérés.

Parrhon et Ballif n'observent pas sur ce point de résultats absolument démonstratifs.

Nechkovitch, opérant sur le lapin, conclut que :

1° La thyroïdectomie n'entrave pas l'apparition des « lésions anaphylactiques locales ».

2° Elle atténue plus ou moins les symptômes de la crise anaphylactique, mais ne s'oppose pas à l'anaphylactisation.

Houssaye et Sordelli, opérant sur des animaux d'espèces différentes ont constaté que chez le cobaye éthyroïdé l'injection déchainante ne provoque pas d'accident; chez le chien éthyroïdé au contraire le choc est intense.

Garrelon et Santenoise attribuent ces contradictions au fait que chez diverses espèces et chez le chien en particulier, il existe des thyroïdes aortiques parfois fort importantes, et qui subsistent après l'ablation de la glande cervicale.

De plus, ces auteurs se servant du choc peptonique qu'ils assimilent entièrement au choc anaphylactique en s'appuyant sur l'autorité de Biedl et Krauss et d'Arthus, remarquent, à la suite de leurs études sur le rôle du pneumogastrique dans le choc, que :

1° Si la vagotomie double, basse, n'empêche pas le choc, celui-ci est nul ou atténué après vagotomie haute.

2° La section des filets du vague innervant l'appareil thyroïdien, sans qu'on touche au tronc du nerf, donne des résultats identiques à ceux de la vagotomie haute.

3° Si, après section des filets thyroïdiens du vague on faradise le bout périphérique de ces filets, on obtient un choc.

Les auteurs concluent donc que tout se passe comme si le pneumogastrique commandait la mise en circulation et peut-être la production par le corps thyroïde d'un produit dont la présence dans le sang augmente la susceptibilité de l'organisme au choc peptonique.

Remarquons que le fait d'avoir obtenu ces résultats avec le choc peptonique montre bien que le corps thyroïde intervient au moment de l'injection déchaînant le choc.

Rappelons enfin pour conclure que Garnier et Huguenin *in* Traité de Physiologie Roger-Binet) disent :

La glande thyroïde paraît ne jouer aucun rôle particulier dans la production de l'immunité, ni le développement de l'anaphylaxie.

La présence de la sécrétion thyroïdienne peut être utile ou nuisible à la production du phénomène, suivant l'état d'équilibre qui se trouve ou non réalisé dans le système endocrinien.

Les *surrénales* jouent aussi un rôle important pour certains auteurs. Elles n'ont pas été étudiées systématiquement par rapport à l'anaphylaxie. Cependant dans le choc histaminique (tout à fait semblable, au point de vue syndrome choc, au choc anaphylactique) on a attribué (Kellaway et Cowel) le stade d'hyperglycémie suivi d'un stade d'hypoglycémie à l'adrénalinémie constatable au moment du choc.

Tournade avait démontré avec Chabrol que la suractivité adrénalino-sécrétoire était compensatrice du tonus neurovasculaire. Il étudie avec Hermann l'adrénalino-sécrétion au cours du choc anaphylactique et conclut à une telle dissociation des réactions vasomotrices et adrénalino-sécrétoires que ce fait prouve l'atteinte sélective et durable du système neurovasculaire périphérique au cours du choc.

Enfin Flashmann constate (après Kepinow qui expérimentait sur le cobaye) que l'ablation bilatérale des *surrénales* rend les rats blancs hypersensibles au choc anaphylactique (alors que normalement les rats blancs sont absolument réfractaires à toute sensibilisation).

L'importance des *parathyphoïdes* serait très grande dans l'anaphylaxie. En Amérique surtout, on insiste sur leur rôle. Cependant il ne semble pas que leur action soit directe, et c'est dans la physiologie normale des *parathyphoïdes* qu'il faut chercher les

raisons qui font attribuer à ces glandes tant d'importance dans l'anaphylaxie.

Roger et Binet disent dans leur traité de physiologie :

« L'extirpation des parathyroïdes laisse apparaître des signes cliniques qui traduisent la souffrance de la plupart des appareils. Elle entraîne un état remarquable d'instabilité des fonctions végétatives fondamentales, et des signes brusques d'hyperexcitabilité neuromusculaire. Les lésions anatomiques secondaires à la parathyroïdectomie sont surtout localisées au niveau du tube digestif, du foie, du système nerveux.

Les troubles biochimiques que cette intervention entraîne, portent sur le métabolisme des matières protéiques, des hydrates de carbone, des graisses, des matières minérales, du calcium en particulier, et ils ajoutent : « Force nous est de reconnaître l'insuffisance des théories qui essayent de préciser l'enchaînement des différents troubles. »

En tous cas, l'hypothèse suivant laquelle une augmentation du calcium sanguin diminuerait le shock anaphylactique, surtout si cette hypercalcémie est due à l'injection de l'hormone parathyroïdienne, semble bien infirmée par les expériences de Levinson et Mathews.

8 chiens sont sensibilisés à l'ovalbumine;

4 reçoivent 5 cc. de para-hormone, la veille de l'injection déchainante.

Le dosage du calcium montre 12,6 à 15 mmgr. par

100 cc. de sérum avec un rapport K/Ca correspondant abaissé.

Le pouls est lent (42-60) mais la pression du sang normale.

L'injection déchaînante est pratiquée par la voie veineuse.

Aucune différence entre les animaux avec hypercalcémie et les témoins.

La durée de la chute de pression, aussi bien que les autres manifestations de shock, sont identiques (leucopénie, coagulabilité, réactions gastro-intestinales, température).

Dans l'étude de l'équilibre *acide-base* au cours de l'anaphylaxie, les résultats sont aussi disparates.

Zunz et La Barre, des premiers, reconnaissent que le pH diminue pendant le choc. Plus tard, ils attribuent surtout ce fait à l'abaissement de la réserve alcaline du plasma, et à l'abaissement de la teneur du plasma en ions P et en Ca total.

Parisot, Simonin et Véraïn observent le cas suivant :

« Il s'agit d'une malade atteinte d'anaphylaxie alimentaire typique et intense pour le lait, les œufs, les pois (urticaire, nausées, diarrhée, céphalée, sensation de gonflement, abattement, fièvre). Cuti-réactions négatives. On trouve un pH à 7,19 et une réserve alcaline à 42 vol. % (au lieu respectivement de pH 7,35 et RA 60 à 70 vol. %). On rétablit l'équilibre par ingestion prolongée de bicarbonate et citrate de soude. Le

huitième jour, $\text{pH} = 7,29$ réserve = 63 vol. %. Le dixième jour, $\text{pH} = 7,30$ réserve = 65 vol. %. A ce moment l'hypersensibilité a complètement disparu, et le résultat est exactement comparable à une désensibilisation. »

Au contraire Cluzet, Kaufman et Milhaud constatent que le pH du sang ne varie pas sensiblement pendant la phase de sensibilisation.

M^{lle} Mendeleef constate que le pH s'accroît pendant la sensibilisation.

Bigwood soit seul, soit avec Cogniaux et Collard, ne trouve pas de modifications du pH chez des chiens sensibilisés au sérum de cheval. Il ne trouve de modification de l'équilibre acide-base qu'au moment du choc.

En somme, on peut sans doute conclure que si les modifications du pH ne sont pas très probantes au cours de la sensibilisation, elles sont au contraire indiscutables au cours du choc (ce qui ne saurait nous étonner dans un tel bouleversement de l'organisme).

Enfin on a insisté surtout en Amérique sur le rôle des *muscles lisses*.

Vaughan fait remarquer les caractères des différentes anaphylaxies des animaux de laboratoire.

Chez le cobaye : importance de la contraction des bronchioles pulmonaires abondamment pourvues de muscles lisses. Chez le lapin : grosse réaction des vaisseaux pulmonaires où il y a beaucoup de muscles lisses. Chez le chien où il y a beaucoup de muscles

lisses dans le domaine porte : grosse chute de la tension artérielle et symptômes intestinaux marqués.

Pour R. Weil cette prédominance des muscles lisses et de leurs réactions pourrait expliquer les différentes localisations chez l'homme.

De même Storm van Leeuwen et Zeydner, distinguant l'hypersensibilité de l'anaphylaxie (distinction qui nous semble bien exagérée), rapportent la première à une hyperexcitabilité des muscles lisses. Mais ils vont plus loin et attribuent cette hyperexcitabilité à la présence dans le sang d'une substance particulière faisant contracter les muscles lisses avec la même intensité que 2 à 3 mmgr. de pilocarpine.

Storm van Leeuwen, comme les Américains, a voulu attacher une importance capitale, qui est peut-être excessive, au spasme des muscles lisses, secondaire au conflit antigène-anticorps.

D'après lui, « une substance hypersensibilisante est une substance qui chez des personnes prédisposées, provoque des réactions qualitativement différentes de l'action qu'elle exerce chez des sujets normaux. Ces réactions consistent en contraction des muscles lisses, dilatation des lymphatiques, contraction ou dilatation des vaisseaux sanguins, exsudation de la lymphe et du sang.

« Il faut que la réaction se produise seulement chez la personne sensible, et que les symptômes soient qualitativement différents de ceux que la même substance provoque chez les hommes normaux. »

Nous venons de montrer combien sont complexes et encore discutées les actions qui interviennent dans la sensibilisation et dans le choc : rôle du système nerveux, du foie, des glandes endocrines, de l'équilibre acide-base, des muscles lisses.

Essayons maintenant de schématiser la façon dont se produit un phénomène d'hypersensibilité en clinique.

En adoptant la conception de Pasteur Vallery-Radot sur le mécanisme de la réaction qui va du conflit antigène-anticorps aux phénomènes cliniques, nous pouvons concevoir ainsi les phénomènes d'hypersensibilité :

1° Le conflit antigène-anticorps aboutit à une crise humorale (chute de la T A, diminution du nombre des globules blancs, inversion de la formule leucocytaire, rareté des plaquettes, rutilance du sang, abaissement de l'indice réfractométrique) ⁽¹⁾.

2° Pour faire cette crise humorale il faut une instabilité colloïdo-plasmatique, une véritable diathèse humorale (Widal et Abrami). Cette diathèse est héréditaire ou acquise. Dans ce dernier cas, elle est souvent d'origine endocrinienne.

3° La crise humorale aboutit à une perturbation vagosympathique qui a pour conséquences les phénomènes cliniques.

(1) Lumière et Kopaczewski ont émis l'hypothèse que ces troubles humoraux étaient dus à une floculation des micelles éparses dans le solvant plasmatique. Cette floculation n'a jamais été démontrée *in vivo*, il n'y a donc là qu'une hypothèse.

Mais pourquoi la réaction clinique revêtira-t-elle une forme plutôt qu'une autre?

C'est là qu'il faut faire intervenir la notion d'épine irritative dans certains cas, et, dans d'autres, l'existence d'anticorps en certains points de l'organisme.

Remarquons que, à cette notion d'anticorps localisés se rattache la notion de l'importance de la porte d'entrée. Des anticorps uniquement localisés à l'appareil digestif ne pourront donner de réaction immédiate que pour les substances introduites par la voie digestive. De même, si les anticorps sont localisés au niveau de l'appareil respiratoire, seuls les antigènes aériens pourront provoquer des crises immédiates.

CHAPITRE II

Généralités sur les hypersensibilités d'origine digestive

Les rapports entre l'hypersensibilité et le tube digestif peuvent être de trois sortes :

- 1) Réaction du tube digestif en présence d'aliments ou de médicaments ingérés.
- 2) Réaction d'autres organes (peau, bronches) à la suite d'ingestion d'aliments ou de médicaments.
- 3) Réaction du tube digestif en présence d'un antigène introduit dans l'organisme par voie parentérale (le plus souvent par la voie aérienne).

Le troisième mode de réaction seul sort du cadre de cette étude.

Les deux autres modes nous fourniront la division naturelle de l'aspect clinique des hypersensibilités d'origine digestive.

Mais, avant d'étudier successivement les diverses manifestations cliniques, disons quelques mots des caractères généraux des hypersensibilités digestives par rapport à toutes les hypersensibilités d'origine parentérale.

Les hypersensibilités digestives ont été démontrées par Ch. Richet. Puis Hutinel, Barbier, Hallberstadt étudient l'anaphylaxie au lait. Horwitz, Lesné, Castaigne et Gouraud l'anaphylaxie aux œufs.

L'anaphylaxie digestive est exposée successivement par :

Doerr (1908), M^{lle} Bouteille (1909), Ch. Richet (1910), Castaigne et Gouraud (1910), Barnathan (1911), Gendron (1911), Laroche, Ch. Richet fils, Saint-Girons (1912), Ch. Richet [au Congrès de Médecine de Paris (1912), de Londres (1913)], Laroche et Ch. Richet fils (1914).

Depuis la guerre, les travaux sur l'anaphylaxie digestive se sont extraordinairement multipliés. Citons seulement les travaux de :

Widal et son école; les travaux de Pagniez et Pasteur Valléry-Radot; le livre de Laroche, Ch. Richet fils et Saint-Girons; les travaux de l'Ecole italienne; les travaux d'Arloing et Langeron résumées dans la thèse de Spassitch; les revues générales de Storm van Leeuwen, d'Andresen, de W.-W. Duke.

Ce sont avant tout les *protéines* auxquelles on a attribué longtemps le pouvoir sensibilisant, à l'exclusion de toutes autres substances. Toutes les protéines, sans exception, peuvent donner des troubles par hypersensibilité : il serait donc fastidieux d'en donner la liste.

Cependant, parmi ces protéines, il faut remarquer

que les aliments d'origine marine figurent au premier plan (les poissons d'eau douce sont bien moins nocifs).

Puis les protéines d'origine animale (viandes diverses).

Il faut faire une place à part aux œufs et au lait qui semblent à l'origine de beaucoup de cas d'anaphylaxie. Peut-être faut-il aussi voir là, le résultat de leur emploi constant dans l'alimentation.

Les albumines végétales sont moins nocives. Fréquemment le produit nocif est localisé dans l'enveloppe du grain ou du fruit.

Les graisses sont rarement anaphyllactisantes.

Les sucres ne le semblent pas du tout (tout au moins au point de vue expérimental). Langeron cependant a présenté récemment l'observation d'un malade sensibilisé au sucre.

Dans les cas d'hypersensibilité aux graisses et aux sucres on soupçonnera systématiquement l'existence d'une impureté de nature protéique.

De même, dans des cas d'hypersensibilité au vin blanc, de Lavergne et Florentin ont cru pouvoir dire que l'hypersensibilité était due aux albumines de collages des vins.

Certains auteurs estiment qu'on ne peut considérer les antigènes comme des protéines, puisque des cristalloïdes sont hypersensibilisants, et Storm van Leeuwen conclut de la façon suivante :

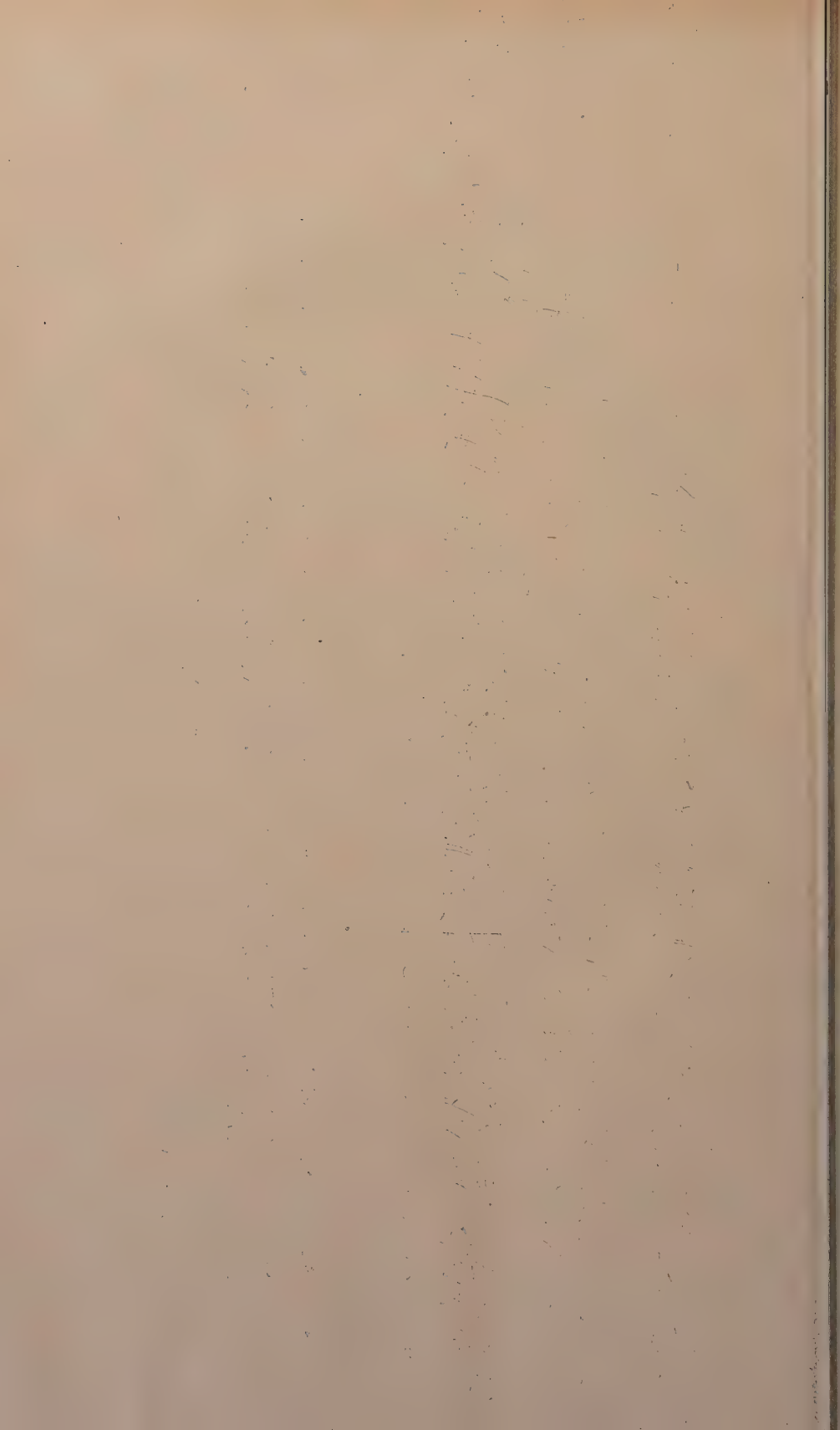
« Les allergènes (antigènes) sont solubles dans l'eau et l'alcool à 96 %, supportent l'ébullition,

« résistent aux acides, alcalis et formol, sont insolubles dans l'éther et le chloroforme.

« Il est à peu près impossible d'apporter la preuve
« de la nature protéinique de l'allergène puisqu'il est
« actif dans des solutions telles que une solution
« active peut ne pas donner des réactions de l'albumine, une solution active d'albumine peut être
« « *souillée* » par une petite quantité d'allergène de
« nature différente. Même la reconstitution du blanc
« d'œuf cristallisé n'élimine pas cette possibilité
« d'impuretés très actives.

« Les allergènes, dit-il, ne sont pas des protéines
« mais des corps simples, n'ayant pas la faculté en
« soi de sensibiliser un animal mais chez un animal
« sensibilisé de déclencher la réaction allergique. »

Cela semble un peu confus et ne pas admettre de réaction antigène-anticorps.



2^e PARTIE

LES SYNDROMES CLINIQUES

CHAPITRE PREMIER

Les syndromes cutanés : urticaire, œdème de Quincke, eczéma, purpura.

Les réactions cutanées sont d'une très grande fréquence au cours de l'hypersensibilité à des produits ingérés. Depuis de longues années on connaît l'importance du régime dans certaines maladies de peau. Mais c'est depuis quelques années seulement qu'on a rattaché certaines dermatoses à l'hypersensibilité.

Les principales et les plus importantes de ces dermatoses sont l'urticaire, l'œdème de Quincke et l'eczéma. Ces trois affections font partie des maladies de peau les plus répandues et les plus banales.

Il est certain que l'hypersensibilité est fréquemment à l'origine des crises d'urticaire et assez souvent d'eczéma. Mais il faut bien savoir que, surtout pour

celui-ci, elle n'est qu'une cause parmi d'autres, et il faut se garder d'attribuer à une hypersensibilité tous les cas d'eczéma. C'est seulement lorsque l'interrogatoire aura été conduit vers l'hypersensibilité par la notion de répétition des crises dans des circonstances toujours les mêmes, qu'on sera autorisé à parler d'eczéma par hypersensibilité. Il en est de même pour l'urticaire.

Il faut d'autre part remarquer que, alors que la plupart des manifestations d'hypersensibilité sont indifféremment dues à des antigènes introduits par la voie aérienne ou la voie digestive, ici c'est presque toujours la voie digestive qui est en cause. Cependant l'urticaire par hypersensibilité peut être réalisé par la voie parentérale. L'eczéma par hypersensibilité peut être dû au contact.

URTICAIRE.

L'origine digestive de la plupart des urticaires est connue depuis longtemps. Mais c'est à Widal qu'on doit d'avoir substitué la notion d'hypersensibilité à celle infiniment vague d'intoxication alimentaire. En effet, c'est lui avec Abrami, Brissaud et Joltrain, qui démontra l'existence dans l'urticaire d'une crise humorale semblable à celle qui s'observe dans l'anaphylaxie expérimentale.

L'existence d'urticaire au cours d'une crise de grande hypersensibilité alimentaire est peu intéres-

sante. C'est un symptôme isolé au milieu d'un ensemble de manifestations variées.

Lorsque l'urticaire existe isolément, alors même qu'on est orienté vers son origine anaphylactique, il est très difficile en général de mettre cette hypersensibilité en évidence. En effet, le plus souvent, il s'agit d'hypersensibilité à plusieurs substances ou à des produits habituels de l'alimentation et, de plus, la cutiréaction est très souvent négative, même lorsqu'il s'agit d'une sensibilité spécifique.

Résumons ici quelques observations classiques.

*Observation d'anaphylaxie au pain,
rapportée par MM. Pasteur Vallery-Radot et Barrieu.*

Une malade fait des crises d'urticaires qui paraissent bien en rapport avec son alimentation. On arrive à reconnaître la sensibilisation par élimination successive des divers aliments. La cutiréaction est d'ailleurs *positive* avec la farine.

La maladie évolue en trois phases : Dans la première, qui dure 9 ans, la malade est sensibilisée uniquement à la farine de blé ; dans la seconde, elle est devenue sensible à des protéines multiples ; enfin dans la troisième elle se désensibilise spontanément.

Le cortex du grain de blé s'est comporté comme s'il contenait une substance neutralisant l'action anaphylactique de la farine, puisque le pain complet non seulement ne donne pas d'urticaire à la malade, mais, ajouté au pain blanc, empêche l'urticaire de se produire. On ne saurait s'empêcher, disent les auteurs, de faire un rapprochement avec certaines maladies par carence dues à l'absence du cortex du riz ou de céréales.

Cette observation met en évidence :

La rareté des sensibilisations uniques, puisque voici un exemple où la sensibilisation unique évolue relativement vite vers des sensibilisations multiples; la possibilité de désensibilisation spontanée.

*Observation d'urticaire géante, rapportée
par MM. Pagniez et Coste.*

Cette urticaire est due également à une sensibilisation au pain.

Ici aussi le pain complet est entièrement inoffensif, alors que toutes les tentatives de réintroduction du pain ordinaire dans l'alimentation sont suivies d'éruption géante. C'est avec des doses progressivement croissantes de pain complet seul, puis de pain complet associé au pain blanc, qu'on est arrivé à la désensibilisation.

Cutiréaction *négative*.

*Observation d'urticaire par tachyphagie, rapportée
par MM. Pagniez et de Gennes.*

Les crises surviennent régulièrement tous les matins sans qu'aucune modification de régime agisse.

En prescrivant la bradyphagie, au bout de trois jours l'amélioration est considérable; en six jours la disparition de l'urticaire est complète.

La contre-épreuve est positive.

Le régime de bradyphagie étant repris, l'urticaire disparaît de nouveau.

Quant à la nature des aliments ingérés, elle est absolument indifférente.

Cette observation est particulièrement caractéristique des sensibilisations à certains produits de la

digestion. L'explication de cette urticaire par tachyphagie est en effet probablement la suivante : les aliments insuffisamment insalivés sont attaqués de façon incomplète par les sucs digestifs du malade, et ce sont des produits dont la dislocation n'est pas achevée qui sont absorbés par la muqueuse intestinale, d'où choc humoral et urticaire.

Citons encore l'observation de Pagniez, Pasteur Vallery-Radot et Haguenau que nous résumerons au chapitre asthme.

Voici maintenant quelques observations inédites.

Observation de M. M... (malade suivi avec MM. Pasteur Vallery-Radot et Blamoutier).

M. M... vient consulter pour urticaire.

Il y a 5 ans, première crise. A ce moment, toutes les cutiréactions sont négatives. Traité par l'autohémothérapie, l'urticaire disparaît.

La crise actuelle n'est pas calmée par l'autohémothérapie.

En même temps que l'urticaire, sont apparues des douleurs gastriques débutant environ une heure après chaque repas, assez violentes, calmées par l'application de compresses chaudes.

Il semble bien que l'urticaire soit d'origine digestive puisqu'elle apparaît 5 ou 6 heures après le repas de midi.

On pratique les cutiréactions suivantes : froment (froment total, gluténine, globuline, gliadine, protéose, leucosine), lactalbumine; elles sont toutes *négatives*.

La peptalmine ne fait qu'atténuer les crises, jusqu'au jour où, à la suite d'un repas pendant lequel le malade a absorbé du mouton, éclate une violente crise.

On fait alors une cutiréaction aux protéines de mouton, qui est très nettement *positive*.

La suppression du mouton dans l'alimentation et un traitement par des injections d'hyposulfite de magnésie tous les deux jours donnent d'excellents résultats.

L'intérêt principal de cette observation réside dans ce fait que 1° la cutiréaction est positive; 2° il existe des crises douloureuses abdominales dont nous verrons l'importance.

M^{me} B..., 49 ans (malade suivie avec MM. Pasteur Vallery-Radot et Blamoutier).

Cette malade se plaint de crises d'urticaire survenant presque tous les jours depuis deux ans à des moments irréguliers : quelquefois en mangeant, quelquefois après les repas. Quand les crises sont fortes, la malade éprouve une sensation de malaise général pouvant aller jusqu'à l'évanouissement.

Les cutiréactions sont :

négatives avec hareng, bœuf, blanc d'œuf, jaune d'œuf, froment;

très nettement *positives* avec lactalbumine.

Le traitement qui consiste à supprimer le lait de l'alimentation et à faire ingérer de la peptalmine avant le repas amène la guérison.

M^{lle} E..., 31 ans (malade suivie avec MM. Pasteur Vallery-Radot et Blamoutier).

L'urticaire de cette malade a débuté il y a 6 ans. C'est 3/4 d'heure environ après les repas qu'apparaissent de larges placards, rouges, surélevés, avec prurit intense, et disparaissant au bout d'une heure environ.

Il y a 3 ans, à l'occasion d'un phlegmon de l'amyg-

dale, la malade est nourrie au lait seul pendant trois semaines, elle n'a ni urticaire, ni prurit.

Il y a un mois, à l'occasion d'une angine, elle est nourrie au lait seul pendant 8 jours. Pas d'urticaire.

Il y a six mois, régime sans pain pendant 10 jours. Pas d'urticaire.

Le Dr Dumont, qui la soigne, lui ordonne de prendre 50 centigrammes de peptone avant chaque repas : l'urticaire disparaît.

Le Dr Dumont pratique une intradermoréaction avec de « l'eau de pain » qui est *positive*.

Cette observation met en évidence une sensibilisation au pain avec réaction cutanée positive et montre l'action de la peptone préprandiale.

ŒDÈME DE QUINCKE

Cet œdème, appelé aussi œdème angioneurotique, est souvent confondu avec l'urticaire géante. Pasteur Vallery-Radot sépare nettement ces deux affections. L'œdème de Quincke se distingue en effet par son apparition brusque, son siège d'élection à la face et son aspect. C'est un simple œdème fugace, n'ayant pas l'aspect du placard ortié.

En voici un cas typique.

Observation rapportée par Turettini.

Il s'agit d'une malade de 52 ans sans aucun antécédent d'hypersensibilité.

C'est soudainement qu'un jour, à son réveil, apparaît une enflure considérable de la face avec prédominance aux paupières supérieures, aux lèvres. Cette enflure légèrement rosée, prurigineuse, disparaît en quelques heures.

Quelques jours plus tard, nouveau gonflement d'une partie de la face; la joue gauche est tuméfiée comme s'il s'agissait d'une fluxion dentaire. Plus tard encore, ces accidents se répètent aux pieds, avec sensation de prurit.

Cette femme est mise au régime lacté, les œdèmes disparaissent. Mais un aliment contenant de la farine étant autorisé, on voit apparaître de l'enflure de la langue en même temps que la malade se plaint d'un goût infect dans la bouche.

Le pain, ou les mets contenant de la farine, provoquent à chaque ingestion de l'enflure de la langue ou de la gorge.

Le choc hémoclasique est net après absorption de pain. Mais le traitement ne donne que des résultats décevants.

La peptone préprandiale, les cutiréactions en série, la skeptophylaxie spécifique échouent à peu près complètement.

Voici encore une observation d'œdème de Quincke, mais déjà plus complexe.

*M^{me} de M... (malade suivie avec M. Pasteur
Vallery-Radot).*

Cette malade a souffert de rhume des foins vers l'âge de 14 ans; puis, quelques années plus tard, l'œdème de Quincke est apparu. Il siège toujours à la face, sur la joue gauche, et ses caractères sont tout à fait typiques. Il s'accompagne souvent d'un peu d'urticaire sur le corps.

Mais l'interrogatoire montre que les crises d'œdème sont beaucoup plus accentuées au moment des règles, et les examens pratiqués mettent en évidence :

un métabolisme basal abaissé (— 23,9);

une hémoclasie digestive très accentuée (chute leucocytaire de 5.800 à 3.200);

des sensibilisations multiples; voici en effet les cuti-réactions pratiquées :

— froment : gluténine, gliadine, leucosine, protéose.

+ froment : globuline.

— jaune d'œuf, blanc d'œuf, lait de vache, bœuf, poulet, mouton, porc.

(+) veau.

— cacao, haricots, laitue, haricots Soisson, riz, pois, carotte, céleri, épinard, saumon.

(+) pomme de terre.

+ café.

— thé.

+ groupe (ail, asperge, céleri, radis, aubergine, oignon).

+ groupe (riz, avoine, orge, blé).

— groupe (haricots (3 sortes), pois, lentilles).

+ groupe (choux, choux-fleurs, laitue, épinards, panais).

— groupe (pomme de terre blanche, patate, carotte, betterave, navet).

+++ groupe (blue fish, brochet, perche, sole, alose, saumon, tuna fish).

— groupe (morue, maquereau, éperlan, flétan, hareng, haddock).

Il faut remarquer que dans cette observation les hypersensibilités ne sont pas seules à l'origine de l'œdème. Les troubles endocriniens (dont témoigne l'abaissement du métabolisme basal) jouent certainement un grand rôle.

Ce cas peut servir de transition avec les œdèmes de Quincke où l'hypersensibilité n'est pas en cause :

« Il nous semble, dit Pasteur Vallery-Radot, qu'en dehors des cas où l'hypersensibilité est bien établie, il faut faire une place à un œdème de Quincke lié à des altérations des glandes endocrines sans qu'il y ait hypersensibilité. »

On trouvera plus loin, au chapitre des Réactions gastro-intestinales, deux observations personnelles d'œdème de Quincke; ce sont celles de M. A... et de M. P...

ECZÉMA

En Amérique on a tendance à attribuer presque tous les eczémas à l'hypersensibilité sans se rappeler que de multiples causes peuvent être à l'origine de cette dermatose.

White a soutenu, en 1916, que chez les eczémateux la sensibilité était très fréquente au lait, à l'œuf, au beurre.

Au contraire Scott O'Keepe, en 1923, reconnaît que les épreuves cutanées sont presque toujours négatives chez l'adulte alors que chez l'enfant 35 à 60 % des eczémas ont une cutiréaction positive. Il a suivi quelques cas où des enfants présentaient des réactions cutanées positives à une ou plusieurs protéines, ces cutiréactions devenaient au bout de quelques mois de plus en plus faibles, et finalement disparaissaient, alors que l'enfant restait sensibilisé à ces protéines comme le montrait leur ingestion.

O'Keepe suppose que ce serait par un mécanisme semblable que chez l'adulte la cutiréaction deviendrait presque toujours négative.

Observation de Brabant.

Bien qu'il s'agisse d'un enfant de 7 ans, nous citerons cette observation très instructive.

Histoire de l'asthme : celui-ci survient par crises périodiques accompagnées parfois de fièvre, de vomissements. Cet asthme est apparu après un eczéma du cuir chevelu. A l'âge de 3 ou 4 ans les accès sont très violents pour des causes très minimes et l'état de crise est presque continu.

Histoire de l'anaphylaxie à l'œuf : pendant que l'enfant avait de l'eczéma, ses parents lui appliquent un remède populaire : un œuf battu en neige sur la tête. A 10 mois l'absorption de quelques gouttes d'œuf provoque une crise très violente avec vomissements, pâleur, tendance au collapsus.

L'œuf cuit d'un gâteau provoque six mois après les mêmes phénomènes.

L'enfant présente à différentes reprises des « gourmes » sur le tégument chaque fois qu'il est en contact avec du blanc d'œuf.

Sur une scarification, l'application de blanc d'œuf provoque l'apparition d'une grosse « gourme ».

Essai de désensibilisation difficile : si on augmente un peu rapidement les doses, on provoque des crises.

Cette observation de Brabant vérifie un certain nombre de faits. Elle montre 1° l'existence d'eczéma à l'origine d'un cas de grande hypersensibilité ; 2° l'existence d'une intrication asthme et eczéma ; 3° l'existence d'une cutiréaction positive.

Les grandes crises d'hypersensibilité et d'asthme doivent nous faire penser qu'il s'agit d'une hypersensibilité d'ordre général, et non pas seulement res-

treinte comme lorsque l'eczéma constitue toute la maladie.

M. P., 21 ans (malade suivi avec M. Pasteur
Vallery-Radot).

Ce malade vient consulter pour un eczéma ayant débuté en 1926. Depuis ce moment l'eczéma n'a pas cessé, sauf pendant l'hiver 1929 où le malade ne prenait que de l'eau et du lait. Il n'a pas remarqué que des aliments particuliers lui donnassent de l'eczéma.

Depuis janvier 1930 est apparu un eczéma de la face extrêmement accentué, très prurigineux, eczéma suintant, prenant le front, la face, à droite et à gauche avec petites crouelles.

Les cutiréactions ont été :

négatives avec froment (protéose, leucosine, globuline, gliadine, gluténine), lactalbumine, bœuf, veau;
fortement positives avec la pomme de terre.

La transmission passive locale chez l'homme de la sensibilité à la pomme de terre (épreuve de Prausnitz-Küstner) est positive.

Il faut remarquer dans cette observation que si la présence dans le sang d'anticorps correspondants à la pomme de terre est démontrée, il n'en résulte pas que la pomme de terre soit la cause de tous les troubles, car la suppression de l'antigène pomme de terre n'amena pas la disparition des symptômes cliniques.

Par contre, la suppression de l'antigène aboutit à un résultat probant dans l'observation que Pasteur Vallery-Radot rapporte dans les termes suivants :

« Nous avons observé une jeune fille de 17 ans qui depuis les premiers mois de sa vie avait de l'eczéma. Cet eczéma était continu, siégeant en des points variables du corps. Tous les traitements externes essayés s'étaient montrés inefficaces. Elle avait eu du rhume des foins vers l'âge de 10 ans. Son père avait de l'eczéma. L'épreuve des cutiréactions montra qu'elle était sensibilisée à la pomme de terre. La suppression de cet aliment fit disparaître son eczéma. »

*M. N. M., 40 ans (malade suivi avec M. Pasteur
Vallery-Radot).*

Pendant son enfance, ce malade a souffert d'eczéma jusqu'à l'âge de 7 ans. Puis l'eczéma a repris depuis l'âge de 22 ans. Actuellement il est uniquement localisé aux mains.

Autrefois, en même temps que l'eczéma, survenaient des crises de rhume des foins. A l'heure actuelle celui-ci a beaucoup diminué d'intensité.

Dans sa famille sa mère est asthmatique et eczémateuse, sa fille a de l'eczéma quand elle mange du poisson.

Les cutiréactions pratiquées montrent des sensibilisations multiples :

- + farine de froment : globuline;
- farine de froment : leucosine, gliadine, glutenine, protéose;
- + blanc d'œuf, jaune d'œuf, albumine du lait, caséine, bœuf.
- ++ mouton, porc, veau;
- (+) pomme de terre;
- artichaut, épinards, laitue, haricots, fèves;
- +++ dactyle aggloméré (antigène aérien).

Le traitement par la peptone préprandiale, les injections d'hyposulfite de magnésie, l'autohémothérapie donnent d'assez bons résultats.

Enfin certaines sortes d'eczéma, ou plutôt des dermatoses voisines, vont nous fournir des faits d'une portée générale qui éclairent dans une certaine mesure le mécanisme de l'hypersensibilité digestive.

On sait, en effet, qu'il existe des eczémas au contact qui ne sont pas des eczémas par la simple application d'un produit irritant. En effet, l'action spécifique de ces produits, la dose minime, la cutiréaction positive montrent bien qu'il s'agit d'une hypersensibilité.

Ces eczémas sont souvent dus à des ingrédients variés contenus dans les « produits de beauté ». Parfois on a pu mettre en évidence une sensibilisation à la racine d'iris qui fait partie intégrante de ces « crèmes et poudres ».

Voici une observation de Rowe :

Une femme de 41 ans est très fortement sensibilisée à différents poissons et particulièrement à la truite de montagne. Si elle est en contact avec ce poisson la peau se gonfle immédiatement, se couvre de phlyctènes, et finalement des quames. La cutiréaction est positive.

Si cette femme vient à absorber le poisson en cause, le pourtour de la bouche, la muqueuse des lèvres, celle de la bouche se gonflent et se soulèvent de la même façon, en même temps que surviennent très rapidement des nausées violentes puis des vomissements, ainsi que des coliques abdominales douloureuses.

En quelques heures, disparition de ces phénomènes.

Voilà donc une observation qui montre l'existence

d'une véritable forme de passage entre les eczémas au contact et les hypersensibilités alimentaires. Mais surtout elle nous fait saisir sur le vif le mécanisme de certaines réactions gastro-intestinales de l'hypersensibilité alimentaire. Comment douter en effet que les mêmes phénomènes de gonflement et les mêmes phlyctènes ne se produisent au niveau de la muqueuse digestive tout entière?

Du même ordre, quoique moins schématiques, sont les observations suivantes :

*M^{me} Ch..., 28 ans (malade suivie avec M. Pasteur
Vallery-Radot).*

C'est il y a 10 ans, à la suite d'un repas de poisson au bord de la mer, que la malade a commencé à souffrir de crises d'œdème de Quincke.

Depuis ce moment, chaque fois qu'elle absorbe du poisson, des œufs, du chocolat, elle fait une crise. De même un cachet médicamenteux provoque une crise.

Il semble, d'après l'interrogatoire, qu'au début l'œdème de Quincke ait été uniquement d'origine digestive, puis non seulement les aliments mais les contrariétés, les émotions, les efforts donnaient de l'œdème. L'auto-hémothérapie a fait disparaître cet œdème et il ne subsiste plus que l'œdème alimentaire. Il est d'aspect caractéristique. Quand les crises sont prolongées, apparaît une douleur œsophagienne telle que la malade ne peut même avaler sa salive.

Les cutiréactions sont *négatives* (blanc d'œuf, jaune d'œuf, cacao, albumine du lait, saumon).

Il est bien probable que ces douleurs œsopha-

giennes sont dues à un œdème œsophagien tout à fait semblable à celui qu'elle présente sur la face.

*M^{lle} R..., 26 ans (malade suivie avec M. Pasteur
Vallery-Radot).*

C'est une asthmatique dont les crises sont liées à l'état de ses ovaires et qui est sensible aux éléments de sa literie.

Mais surtout au point de vue qui nous intéresse, elle a une sensibilité tout à fait particulière à l'œuf, telle que, si elle touche du blanc d'œuf et qu'elle porte ensuite les mains à l'œil, elle a de la conjonctivite avec œdème des paupières; cela dure plusieurs heures. Elle peut avoir un peu d'asthme en respirant du blanc d'œuf. Si une fourchette touche un peu d'œuf, et qu'elle mange ensuite un aliment remué avec cette même fourchette, elle a aussitôt une diarrhée abondante.

On s'est gardé de faire une cutiréaction à l'œuf : à cause de cette sensibilité excessivement marquée, la cutiréaction aurait pu être dangereuse. Les cutiréactions pratiquées ont donné les résultats suivants :

+ plumes d'oie, plumes de canard;

+++ plumes de poulet;

— crin de cheval, laine;

(+) poulet;

— farine de froment, bœuf, veau, porc, mouton, pommes de terre, albumine de lait.

On remarquera dans cette observation que cette malade ne fait pas une réaction toujours identique quelque soit la porte d'entrée de l'antigène. Au contraire, elle possède une hypersensibilité partout dis-

séminée, de sorte que le blanc d'œuf inhalé lui donne de l'asthme, et ingéré de la diarrhée.

Les réactions cutanées dues à des médicaments sont fréquentes, surtout avec l'aspirine ; nous en reparlerons au chapitre qui leur est consacré.

PURPURA ALLERGIQUE

On ne saurait terminer l'étude des manifestations cutanées des hypersensibilités, sans faire mention du « purpura allergique » décrit par Alexander et Eyer-mann. C'est d'après ces auteurs que nous décrirons ce purpura qu'on diagnostiquerait peut-être assez facilement si l'on pensait à rechercher une étiologie par hypersensibilité dans les purpuras.

Il s'agit de 6 cas dans lesquels l'allergie existe en même temps que le purpura de Hénoc'h. Dans tous ces cas l'allergie alimentaire a été démontrée ; c'est-à-dire que par absorption de l'antigène en cause, les hémorragies cutanées et un ou plusieurs symptômes concomitants ont été provoqués (douleurs abdominales, arthralgies, urticaire, saignements des muqueuses, néphrite dans un cas).

Il faut remarquer que le syndrome décrit sous le nom de purpura de Hénoc'h n'a rien de commun avec le purpura fulminans de Hénoc'h. Les auteurs américains désignent ainsi un purpura s'accompagnant de symptômes viscéraux, en particulier douleurs abdominales, surtout décrit par Osler qui, dès 1914, disait :

« Sans doute l'anaphylaxie est la clef qui ouvrira la porte de ce mystère du purpura. »

Voici l'observation princeps de Alexander et Eyer-
mann résumée :

Un homme de 50 ans, contremaître d'usine, entre à l'hôpital pour des douleurs abdominales. Il a des taches noires et bleues sur les jambes, des douleurs articulaires et un gonflement de la face et des chevilles.

Depuis l'âge de 21 ans il est sujet à des crises de douleurs abdominales irrégulières, coexistant avec de l'enflure et des troubles digestifs. Une fois il a eu du mœlena.

A l'heure actuelle, la maladie a débuté par des douleurs articulaires, bientôt accompagnées de rougeur et gonflement; peu de fièvre ou pas du tout.

Bientôt apparaissent des taches bleuâtres sur le corps et particulièrement au-dessous des genoux, telles que jambes et pieds en sont couverts. Par le repos au lit, les arthralgies disparaissent, les taches persistent mais pâlisent.

Peu de jours après le début de la maladie, le malade se plaint de gaz intestinaux, de douleur marquée généralisée dans l'abdomen. De temps en temps surviennent des vomissements, des saignements de nez, et des selles couleur de goudron quelquefois.

Les urines diminuent, une céphalée intense apparaît. On dit au patient que ses reins sont atteints et qu'il a probablement une appendicite, et c'est alors qu'il entre à l'hôpital.

A l'examen, on lui trouve une température, un pouls normaux; les taches de purpura pâlisent sur les membres inférieurs. Il a de l'œdème des yeux et des chevilles. La tension artérielle est à 11,8-8,2. L'abdomen

est légèrement tendu, son foie déborde de 3 doigts les fausses côtes.

L'examen du sang montre : GR. 3.370.000. GB. 8.850, neutrophiles 67, lymphocytes 27, formes de transition 3, eosinophiles 2, basophiles 1.

Un peu d'anisocytose et de poïkilocytose.

Temps de coagulation : 18 minutes. Rétraction normale du caillot. Temps de saignement, 4 minutes $\frac{1}{2}$.

Plaquettes 264.000.

L'examen des urines montre 4 gr. d'albumine et de nombreux globules rouges. L'azote non protéique du sang est de 31 mmg. pour 100 cmc.

Il y a du sang dans les selles.

Les intradermoréactions aux allergènes sont négatives.

Un régime sans lait, ni farine, ni œufs, est institué qui amène la disparition immédiate des douleurs abdominales.

Chacun de ces aliments est réadministré et, au bout de 4 heures, un verre de lait provoque la réapparition des douleurs. On répète plusieurs fois cette épreuve : même résultat. Une fois on observe une éruption nouvelle de taches purpuriques.

Grâce au régime, amélioration du syndrome purpura, qui ne réapparaît plus.

Quant à la néphrite, après une seule rechute elle disparaît.

Observation II

C'est le cas d'un enfant de 11 ans, autrefois sensibilisé à l'œuf, à la pomme de terre, au froment, qu'on a désensibilisé et qui maintenant fait un purpura typique.

Le purpura disparaît avec la suppression des antigènes précédents (auxquels la cutiréaction est toujours positive), reparait avec leur absorption.

Observation IV

Purpura et douleur abdominale apparaissent chez un malade atteint de coryza spasmodique. Cutiréactions positives à différents pollens.

Le purpura est provoqué par l'ingestion de « prunes rouges ». Leur ingestion donne chaque fois du purpura.

Observation V

Purpura avec douleurs abdominales chez une malade atteinte de coryza spasmodique.

L'épreuve du régime montre que le purpura est dû à la farine de froment. Le froment donne du purpura à chaque ingestion.

Il est à remarquer que dans tous ces cas, excepté le premier, le diagnostic peut être orienté vers l'étiologie allergique par le fait qu'il y a des antécédents d'hypersensibilité.

En somme, les auteurs ont pu attribuer à l'allergie 6 cas de purpura. Dans chaque cas ils ont démontré que les symptômes étaient dus à l'ingestion d'une substance particulière.

Nous voyons donc que dans certains cas de purpura chez des individus ayant des antécédents d'hypersensibilité, il serait particulièrement intéressant de rechercher l'existence possible d'antigènes alimentaires à l'origine des troubles.

CHAPITRE II

Les syndrômes respiratoires : asthme, coryza spasmodique

Nous étudierons séparément l'asthme d'origine digestive dû à l'ingestion de protéines et l'asthme dû à l'ingestion de médicaments (cristalloïdes).

ASTHME

L'asthme d'origine alimentaire se manifeste sous deux aspects.

C'est, d'une part, l'asthme où l'origine alimentaire est évidente, où la sensibilité se manifeste pour une substance bien déterminée et d'un usage relativement rare.

C'est, d'autre part, un asthme où l'origine alimentaire est beaucoup plus difficile à déceler, car la sensibilité se manifeste pour des substances multiples et qui entrent quotidiennement dans la nourriture, c'est-à-dire d'un usage habituel.

1° *Asthme dû à l'hypersensibilité à des substances
rarement absorbées.*

Dans de tels cas il est relativement facile, par l'interrogatoire, de mettre en évidence le lien entre l'absorption d'un aliment déterminé et l'apparition d'une crise d'asthme. Nous en trouverons un exemple typique dans l'observation de Pagniez. Pasteur Vallery-Radot et Haguenau que nous résumons au chapitre des troubles gastro-intestinaux.

D'autre part, une aide importante est apportée au médecin, par le fait que dans un tel cas il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité d'ordre général. Lorsqu'il s'agit d'un asthme où l'antigène est d'ordre respiratoire, le plus souvent la réaction pathologique est uniquement limitée à l'appareil respiratoire, qu'il s'agisse de coryza spasmodique, de toux spasmodique, ou d'asthme bronchique. Au contraire, lorsque l'antigène n'est plus absorbé par la muqueuse respiratoire, mais par la muqueuse digestive, il est exceptionnel que la réaction respiratoire ne fasse pas partie d'une réaction générale qui peut comporter de l'urticaire, des signes gastro-intestinaux, et quelquefois même des signes généraux de grande anaphylaxie. Il en est ainsi dans l'observation de Brabant que nous avons déjà résumée à propos de l'eczéma.

On voit donc que la présence de tels signes généraux dans un cas d'asthme doit faire tout de suite penser à la présence d'un antigène non aérien (c'est-à-dire presque toujours alimentaire).

Cependant il faut insister sur ce fait que, un antigène aérien provoquant une crise d'asthme violente chez un sujet particulièrement sensible, pourra susciter des symptômes d'ordre général, ou même spécialement digestif, sans qu'aucun antigène soit intervenu par la voie digestive. C'est par exemple ce qui se passe dans le cas de M^{me} S...

M^{me} S..., 39 ans (malade suivie avec M. Pasteur Vallery-Radot).

Elle a commencé à souffrir de crises d'asthme il y a neuf ans, après une forte grippe. Depuis elle fait des crises d'asthme assez espacées sans qu'elles s'accompagnent jamais de coryza, mais une *débâcle diarrhéique* survient régulièrement en pleine crise.

Les cutiréactions pratiquées ont été *négatives* : plumes de poulet, de canard, d'oie, laine de mouton et crin de cheval.

Un autre fait vient encore rendre l'interprétation des asthmes par hypersensibilité digestive, plus complexes. L'observation suivante va nous le montrer.

M. H..., 27 ans (malade suivi avec MM. Pasteur Vallery-Radot et Blamoutier).

Il vient consulter pour des crises d'asthme.

Il en souffre depuis 1925. Il a des crises très espacées jusqu'en 1926 où elles deviennent plus fréquentes. Il se plaint en même temps de coryza spasmodique.

Il a noté que les odeurs de lapin ou d'écurie semblaient provoquer des crises chez lui; mais, d'autre part, l'alimentation a une influence indiscutable sur ses crises. L'absorption de harengs marinés provoque du coryza et

de la toux spasmodique. Ayant un jour essayé de manger de la soupe au poisson, il est pris immédiatement d'une crise d'asthme qui l'empêche de continuer son repas.

Les cutiréactions avec les poissons donnent les résultats suivants :

+ maquereau;

+++ extrait polyvalent (morue, maquereau, éperlan, flétan, hareng, haddock);

+++ colle de poisson.

Les cutiréactions avec les antigènes aériens donnent les résultats suivants :

+++ lapin, cheval, sérum de lapin;

+ laine;

— farine.

On voit là qu'un malade peut être sensible à la fois à un ou plusieurs antigènes aériens (lapin, cheval) et à un ou plusieurs antigènes digestifs (poissons variés). Ces deux sensibilités se manifestant par une réaction semblable dans tous les cas : la crise d'asthme.

Voici encore un asthme où la sensibilisation aérienne est au premier plan mais où certains aliments donnent des crises.

*M. R..., 19 ans et demi (malade suivi avec
M. Pasteur Vallery-Radot).*

Ce malade vient consulter pour des crises d'asthme quotidien.

Dans son enfance il a souffert de crises d'urticaire s'accompagnant de vomissements, de diarrhée, de vertiges.

Depuis, rien que l'odeur des œufs lui donne de l'urticaire. Les œufs lui donnent aussi des crises d'asthme.

De même les conserves, les légumes secs, les poissons. Séjournant à la campagne, une cuisine faite à la graisse lui donne des *crises d'asthme qui disparaissent par un changement de régime*.

D'autre part l'odeur des chevaux provoque du coryza et de l'asthme. Les poussières de l'appartement ont le même effet.

Actuellement le malade se plaint de toux spasmodique, asthme, urticaire, syncopes.

Les cutiréactions ont été *négatives*, excepté celle au crin de cheval qui est *positive*.

Voici les cutiréactions pratiquées : froment (protéose, gluténine, gliadine, globuline, leucosine séparées), téose, gluténine, gliadine, globuline, leucosine), jaune d'œuf, blanc d'œuf, albumine de lait, lait de vache, bœuf, poulet, mouton, porc.

C'est dans un cas comme celui-là, où la réaction est généralisée, qu'on trouvera le plus fréquemment une cutiréaction positive.

Dans les cas que nous venons de relater, il est relativement facile de mettre en évidence l'antigène en cause, non seulement par l'interrogatoire, mais par la cutiréaction. D'autre part, on peut toujours faire la preuve de l'hypersensibilité par la suppression de l'antigène (ou des antigènes) : cette suppression entraîne la disparition des troubles dont se plaint le malade. Inversement, la réintroduction de l'antigène dans l'alimentation fait aussitôt réapparaître l'asthme.

Il n'en va pas de même dans les cas suivants :

2° *Asthme dû à des hypersensibilités à des substances fréquemment absorbées.*

Il s'agit dans ces cas d'aliments communs tels que

la farine, le lait, les œufs. Et, comme d'autre part, les sensibilisations sont assez souvent multiples, comme la cutiréaction est presque toujours négative, on conçoit la difficulté de déceler les antigènes nocifs.

Voici cependant un exemple de cutiréactions positives :

M. S..., 19 ans (malade observé avec M. Pasteur Vallery-Radot).

Il a été soigné étant tout enfant pour du prurigo.

L'asthme et le prurigo sont survenus ensemble à l'âge de 2 ans. Depuis il a toujours souffert d'asthme.

A l'heure actuelle il a des crises d'asthme qui s'accompagnent d'une poussée d'eczéma.

Les cutiréactions pratiquées donnent les résultats suivants :

Protéines du froment :

+ gliadine, leucosine, globuline;

— protéose, gluténine.

Pour les autres aliments :

— lait de vache, albumine de lait, jaune d'œuf, blanc d'œuf, bœuf, veau, porc, poulet, mouton, pommes de terre, laitue, flageolets, épinards.

Il faut remarquer que ce cas n'est pas spécial à l'asthme, et quelle que soit la manifestation clinique en cause, il suffit que l'antigène soit un aliment banal pour qu'on éprouve aussitôt une grande difficulté à le diagnostiquer.

Storm van Leeuwen a mis en évidence un aspect de l'asthme qu'il désigne sous le nom de « forme alimentaire de l'asthme bronchique ».

Il s'agit d'un sujet en état à peu près permanent

de crise asthmatique. On ne saurait dire que chez lui cet asthme soit complètement rebelle à toute thérapeutique, mais le traitement banal ne lui apporte qu'un soulagement très passager. Au contraire, si on impose au malade deux à trois jours de jeûne, on observe une amélioration très marquée.

La contre-épreuve montre qu'une ingestion de nourriture amène un nouvel accès. Mais il est à remarquer que cette aggravation ne survient que quelques heures après le repas.

Dans cette forme d'asthme il est à peu près impossible de déterminer l'action spécifique d'un ou plusieurs aliments. La cutiréaction pratiquée en série se montre constamment négative.

Ce type d'asthme est particulièrement important à connaître, d'une part parce qu'il est *relativement* fréquent, d'autre part parce que le malade n'a aucune raison de penser que son asthme puisse être en rapport avec son alimentation.

Tels sont les types les plus fréquents d'asthme dus à une hypersensibilité d'origine digestive. Mais, à côté de ces cas où les troubles sont presque toujours dus à des protéines, en tous cas toujours à des aliments, il faut citer ceux qui sont dus à des cristalloïdes, à des médicaments.

Il est banal d'observer des crises d'asthme à la suite de l'ingestion d'un comprimé d'aspirine. Rappelons l'observation classique de Widal, Abrami, Lermoyez. Nous en citerons quelques observations dans

le chapitre des hypersensibilités à des antigènes médicamenteux.

Il faut faire une place à part, à côté de ces faits, à l'existence d'une variété particulière d'asthmatiques qu'a isolée Storm van Leeuwen, sous le nom de « groupe-aspirine », et dont voici les caractéristiques.

Ce sont des malades qui font des troubles respiratoires même en l'absence d'ingestion d'aspirine. Chez quelques-uns de ces malades sans antécédents asthmatiques, sans prédisposition héréditaire, la maladie a commencé après l'absorption d'un comprimé d'aspirine, ayant provoqué une crise d'asthme, et depuis, sans que le sujet ait de nouveau absorbé d'aspirine, il a continué à souffrir d'une gêne respiratoire incessante.

[C'est ce qui s'est passé chez une malade que nous avons observée.

M^{me} B..., 33 ans (malade suivie avec MM. Pasteur Vallery-Radot et Blamoutier).

Sujette autrefois à des crises d'urticaire, cette malade n'en avait plus depuis plusieurs années, lorsqu'en absorbant, en septembre 1921, un cachet d'aspirine (parfaitement tolérée jusque-là), elle est prise 2 heures après d'une crise d'asthme qui se prolonge pendant 2 heures.

Elle a depuis ce moment des crises fréquentes la nuit.

Quelques mois après, reprenant un cachet d'aspirine, elle fait une crise identique.

Depuis ce temps les crises ont persisté].

Habituellement le sujet est dans un état continu de gêne respiratoire. La prise d'aspirine au contraire exagère considérablement cette gêne respiratoire, et déclanche un accès paroxystique.

L'intérêt de cette hypersensibilité à l'aspirine ingérée est d'autant plus grand qu'elle correspondrait à certains caractères thérapeutiques.

En effet, les malades du groupe aspirine, dit Storm van Leeuwen, souffrent d'asthmes qui sont particulièrement rebelles à tous les traitements.

Qu'ils soient sensibles à des antigènes aériens ou digestifs, la spécificité de la réaction est en général impossible à mettre en évidence.

D'autre part, le séjour dans un air purifié de tout antigène (grâce aux chambres « libres d'allergènes », ou aux séjours dans la haute montagne), ni la cure de jeûne n'apportent d'amélioration.

Autrement dit, ce sont des malades particulièrement difficiles à traiter, d'autant que la thérapeutique habituelle paraît non seulement ne pas agir sur eux, mais les aggraver.

La conclusion de Storm van Leeuwen est la suivante :

Quelle que soit l'idée qu'on se fasse du lien qui unit cette forme d'asthme persistant, et cette sensibilité à l'aspirine, on se souviendra que :

1° Il ne faut jamais donner d'aspirine à un asthmatique *sans précaution*.

2° Chez les malades du groupe aspirine il faut

s'attendre à l'échec de tous les traitements et le pronostic est particulièrement grave.

Ajoutons que nous n'avons pu vérifier ces faits. Nous les citons parce qu'ils nous paraissent intéressants.

Voilà donc les caractères cliniques principaux des asthmes d'origine alimentaire. On peut surtout en tirer cette conclusion que les cas d'asthme dus à une sensibilité précise à un aliment sont rares.

Remarquons en terminant que ce serait une erreur de considérer toute crise dyspnéique survenant après le repas comme due à une hypersensibilité alimentaire. Un asthmatique de longue date est en même temps emphysémateux; or, l'emphysémateux respire plus difficilement après les repas, il s'agit là d'une simple action mécanique.

CORYZA SPASMODIQUE

A côté de l'asthme par hypersensibilité à un antigène digestif, il faut signaler l'existence de coryzas spasmodiques de même origine. Ces coryzas sont très rares et Rowe, dans un article contenant une statistique importante d'hypersensibilité, pouvait dire qu'il n'en avait jamais rencontré.

Cependant Walker le premier en a signalé. Presqu'à la même époque Pasteur Valléry-Radot, Haguenau et Watelet, en France, en publient un cas (dans lequel les crises d'hydropneumonie survenaient régulièrement après chaque repas; l'ingestion d'albumines

provoquait une crise hémoclasique, puis l'hydrorrhée; la peptone préprandiale amena la suppression des crises). Puis Rich, Hansel, W.-T. Vaughan, en rapportent quelques cas. Adlersberg et Forschner, en Autriche, étudient la question. Eyer mann enfin rapporte 33 cas d'hypersensibilité où « les symptômes nasaux sont influencés par l'alimentation ».

Parmi ces cas 19 seulement sont des coryzas apériodiques, les autres sont des coryzas saisonniers ou rhume des foins.

Dans chaque cas de Eyer mann les aliments qui donnent une cutiréaction positive sont supprimés. De plus, on tient une liste des aliments absorbés et on tient compte avec minutie des symptômes observés après l'absorption de chaque aliment.

Quand le malade n'a plus de coryza, on réintroduit dans le régime l'aliment incriminé : si les symptômes réapparaissent, on recommence plusieurs fois cette épreuve.

Les cas observés par Eyer mann ne sont pas tous de même nature. Par exemple : Un homme de 54 ans souffre de rhume des foins saisonnier, en Amérique. Alors qu'il est en Allemagne, les mêmes symptômes sont provoqués par l'ingestion de hareng. Les tests cutanés sont *positifs* au pollen de jacobie et de noyer d'Amérique. De sorte que, en été, ce malade fait un rhume des foins véritables; en hiver, l'ingestion de hareng provoque du coryza spasmodique.

Deux autres cas semblables montrent l'existence, pendant le printemps, d'un rhume des foins, et pen-

dant l'hiver, d'un coryza spasmodique dû à une hypersensibilité d'origine digestive.

D'autres cas sont caractérisés par ce fait que la désensibilisation aux seuls antigènes aériens ne produit que des résultats incomplets. La guérison n'est obtenue qu'à condition de supprimer, en plus, les aliments pour lesquels la cutiréaction est positive.

Eyermann dit encore que chez des malades sensibles à plusieurs antigènes (les uns aériens, les autres digestifs) l'absorption simultanée des deux sortes d'antigènes est nécessaire; si l'un manque, les symptômes sont très peu accentués.

Un cas un peu spécial est celui d'un pharmacien qui fait des crises chaque fois qu'il respire « caroïd » en poudre. Sa cutiréaction est positive à caroïd. L'absorption par la bouche d'essence de caroïd provoque une crise de coryza.

Mais ce dernier cas nous semble sujet à discussion. Il est possible qu'au moment de la déglutition quelques vapeurs de l'antigène pénètrent dans le nez par le cavum.

D'autres malades de Eyermann ont des cutiréactions négatives; cependant leurs crises de coryza (irrégulières) disparaissent quand on supprime un aliment déterminé (lait, amandes).

Voici les conclusions d'Eyermann :

1) La « rhinite vasomotrice » peut être due à l'ingestion d'aliments.

2) Quelques cas montrent que l'action simultanée ou successive de plusieurs allergènes est nécessaire

pour que se produisent les symptômes de coryza. Il faut une dose totale pour les provoquer, la dose totale étant réalisée par antigène aérien + antigène digestif.

3) L'allergie nasale peut résulter d'ingestions alors que les cutiréactions sont négatives.

4) L'allergie nasale peut être diagnostiquée par l'épreuve du régime.

CHAPITRE III

Migraine

Parmi les nombreuses étiologies de la migraine, l'une des plus intéressantes est l'hypersensibilité.

Mais là encore il faut distinguer deux grandes classes parmi ces migraines.

Les unes sont dues à un aliment spécifique, et, que la cutiréaction soit positive ou non, l'ingestion de ce produit amène infailliblement la crise. Les autres sont dues soit à un aliment absorbé quotidiennement, soit à un produit banal de la digestion, et en l'absence de la cutiréaction et de l'épreuve du régime, il est impossible de distinguer ces migraines par hypersensibilités spécifiques des migraines influencées par l'alimentation mais qui ne sont pas de nature anaphylactique.

MIGRAINES DONT LA CAUSE SPÉCIFIQUE EST CONNUE

Sans faire état de l'observation d'Erasmus (que son biographe Victorien Sardou résume ainsi : « Erasmus, avec son tempérament fiévreux, avait déjà ce singulier dégoût du poisson qu'il conserva toute sa vie, et qui

demeure inexplicable comme tant d'autres bizarreries de ce genre. Cette répugnance allait si loin que la seule vue (*sic*) du poisson lui donnait la fièvre, la migraine, l'obligeait à prendre le lit », nous dirons seulement que depuis longtemps on connaît le lien entre l'ingestion de certains aliments et les crises de migraine, l'obligeait à prendre le lit ») nous dirons sont extrêmement rares dans les migraines.

Observation rapportée par Lubbers.

C'est un cas de migraine aux haricots.

On constate une demi-heure après l'ingestion une forte leucopénie et la migraine éclate 8 heures après. Les épreuves cutanées sont négatives. La peptone pré-prandiale empêche la migraine de se produire, mais la malade reste frileuse et abattue.

*Observation communiquée par le Professeur Pelñar
(de Prague).*

Il s'agit d'une malade qui est sensible aux raisins. La crise n'évolue que si elle en absorbe la peau, sinon elle peut manger une grande quantité de raisins sans ressentir aucun trouble. Après l'ingestion, on constate une très forte crise hémoclasique, avec tous les signes du choc, chute de la tension artérielle allant jusqu'au collapsus, et suivie d'un accès de céphalée grave qui dure plus de 48 heures.

La cutiréaction n'a pas été pratiquée.

Ce qui fait l'intérêt de cette dernière observation, c'est que l'hypersensibilité est limitée à l'enveloppe des raisins. En effet, si le sujet absorbe les raisins en

en rejetant intégralement les enveloppes, il ne présente aucun trouble. L'absorption de la seule enveloppe provoque les crises de migraine.

. C'est d'ailleurs là un fait très général, et les auteurs américains recommandent dans la préparation des antigènes destinés aux cutiréactions, de toujours employer systématiquement, avec la pulpe du fruit, l'enveloppe, car c'est souvent aux protéines de cette enveloppe et à elle seule que les sujets sont sensibilisés.

MIGRAINES D'ORIGINE DIGESTIVE ET PEUT-ÊTRE
ANAPHYLACTIQUE

Voici par exemple les observations de M. de M...
et de M^{me} de B...

*M. de M..., 44 ans (malade suivi avec M. Pasteur
Vallery-Radot).*

Depuis l'âge de 7 ans il est sujet à des migraines.

Elles n'ont jamais disparu complètement, mais elles surviennent irrégulièrement, quelquefois sans cause, ou bien après ingestion de cognac, de bourgogne, de graisse, de mouton.

Il faut insister sur ce fait qu'elles surviennent 2 heures et demie à 3 heures après les repas.

*M^{me} de B... (malade suivie avec M. Pasteur
Vallery-Radot).*

Cette malade souffre de migraine depuis sa petite enfance. Elles ont toujours été très fréquentes.

Il semble qu'il y ait deux variétés de céphalée : une douleur névralgique, et une véritable migraine d'origine digestive, survenant chaque fois que la malade s'alimente trop copieusement et s'accompagnant de vomissements.

Le traitement mixte par massage et par absorption de peptone préprandiale donne de très bons résultats.

Ce sont des cas où, si le rôle du tube digestif est évident, il est beaucoup plus difficile de mettre en cause une hypersensibilité. La cutiréaction, inconstamment positive dans les cas d'hypersensibilité vraie, est à peu près toujours négative ici. D'autre part, l'épreuve de la suppression de l'antigène est à peu près impossible à réaliser, si cet antigène est un produit banal de la digestion, ou même un aliment très fréquemment absorbé, ou bien encore, comme le veulent certains auteurs, une toxine sécrétée par les microbes communs du milieu intestinal.

C'est ainsi que chez un certain nombre de malades les crises de migraine coïncident avec une période où les selles deviennent putrides. Rupert et Wilson signalent, de plus, comme accompagnant cette putridité, des modifications de la pression sanguine, un ralentissement du fonctionnement rénal, avec quelques troubles dans le taux de l'azote. Ils se sont surtout attachés à étudier les modifications de la pression sanguine. Ils ont ainsi trouvé qu'une pression artérielle basse était en général associée à une exagération de la putridité intestinale, et lorsque l'état des selles est corrigé, les accès de migraine deviennent moins fréquents et moins graves, l'amélio-

ration de la pression sanguine étant parallèle à celle des crises de migraine.

Dans d'autres cas on parle seulement d'intoxication protéinique. Faut-il entendre par là une insuffisance du métabolisme des protéines? (se traduisant même pour certains par des troubles variés : acidité urinaire, lithiase, tendance à l'acidose avec diminution légère de la réserve alcaline). Faut-il, au contraire, considérer ces migraines comme réellement dus à des hypersensibilités non spécifiques survenant sur un terrain particulièrement favorable?

En tous cas les migraines par hypersensibilité ne doivent pas être confondues avec les migraines d'origine intestinale ou hépatique.

Sans parler de ces migraines survenant chez des sujets à estomac ptosé et disparaissant par relèvement de l'estomac (qui agit peut-être en supprimant une cause d'irritation du plexus solaire), il faut considérer ces migraines d'origine intestinale ou hépatique comme dues non pas à une *lésion* mais à un *trouble du fonctionnement intestinal* (soit par absorption d'albumine animale en excès, soit par insuffisance de la désagrégation des protéines) ou hépatique. On sait en effet qu'un trouble hépatique peut provoquer une perturbation dans le cycle de la transformation des protéines, comme en témoigne l'épreuve de l'insuffisance protéopéxique de Widal, Abrami et Iancovesco.

Quant aux migraines biliaires, récemment isolées par Chiray et Triboulet, Pasteur-Vallery Radot et Bla-

moutier, elles ne sauraient entrer dans le cadre des migraines par hypersensibilité : elles sont dues à la stase vésiculaire qui doit agir comme excitant du sympathique.

L'action favorable dans de nombreuses migraines, de la peptonothérapie préprandiale (Pagniez, Pasteur Vallery-Radot et Nast) ne saurait être invoquée comme un argument en faveur de l'origine anaphylactique de ces migraines. La peptone peut agir simplement sur le fonctionnement digestif.

Il faut reconnaître dans l'ensemble que les migraines dues à une hypersensibilité spécifique ne sont pas fréquentes. Pour plus de détails nous renvoyons le lecteur au rapport de Pasteur Vallery-Radot sur la Pathogénie des Migraines, à la Réunion Neurologique Internationale Annuelle de 1925.

CHAPITRE IV

Cystite par hypersensibilité

On ne saurait passer en revue les différentes manifestations cliniques de l'hypersensibilité d'origine digestive sans réserver une place à une affection bien spéciale. Décrite en Amérique par W.-W. Duke dans un article intitulé « Food allergy as a cause of irritable bladder », ce qu'on peut traduire par « L'allergie alimentaire cause de cystite » (à condition de n'attacher au mot cystite aucune idée d'infection) elle semble inconnue en France, et nous n'en avons trouvé aucune observation dans la littérature de notre pays, ni même aucune allusion à elle.

C'est, en somme, une réaction de l'hypersensibilité générale qui se localise sur la vessie. A cela rien d'étonnant, puisque c'est une muqueuse munie de fibres lisses nombreuses, et l'on sait que le rôle de la fibre lisse est capital pour beaucoup d'auteurs dans le mécanisme de l'hypersensibilité.

Voici l'observation qui a servi de base à la description de Duke :

Une jeune femme de 22 ans lui est envoyée pour des troubles urinaires. L'interrogatoire lui montre que personne dans la famille de la malade n'a souffert d'accidents par hypersensibilité. Elle-même a présenté autrefois des crises d'urticaire.

Les troubles dont cette malade se plaint actuellement remontent à deux ans environ. Depuis ce temps elle a des brûlures marquées à chaque miction. Quelquefois, ces douleurs sont assez fortes pour la maintenir au lit. Aucun traitement ne l'a réellement soulagée, et elle dit que depuis deux ans elle n'a pas passé un seul jour sans souffrir. Tous les médicaments vésicaux essayés par l'auteur n'amènent aucun soulagement.

L'examen physique se réduit à peu de chose; il montre seulement un certain degré d'amaigrissement et de « légère inflammation pelvienne chronique », une douleur légère à la pression de la vessie et une ptose marquée de la plupart des organes abdominaux.

L'examen des urines recueillies par cathétérisme ne montre rien d'intéressant.

De même l'examen aux rayons X ne montre aucune lithiase ni autre chose que la ptose généralisée des viscères.

La cystoscopie est entièrement négative.

Mais l'intradermoréaction pratiquée avec plusieurs protéines alimentaires montre une sensibilité marquée au froment et une légère sensibilité à l'orge, à l'avoine et au riz.

L'épreuve est suivie d'une crise vésicale plus grave que les crises habituelles, crise qui dure 24 heures et au cours de laquelle l'adrénaline apporte un soulagement passager.

L'auteur, pour tout traitement, se contente alors de supprimer toute céréale, et surtout le froment, dans l'alimentation de la malade. En 48 heures tous les

troubles ont entièrement disparu, et depuis ce moment la malade n'a présenté aucun trouble. Mais une petite quantité de farine donnée en guise de contre-épreuve provoque une crise.

Telle est la première observation de W.-W. Duke. Elle semble parfaitement convaincante et à peu près indiscutable.

Ayant eu ainsi l'attention attirée sur ces cystites, l'auteur s'est attaché à en réunir des observations, et il a pu compter cinq cas analogues parmi lesquels trois relèvent d'une hypersensibilité alimentaire. Un autre fait partie d'une réaction généralisée au pollen. Un autre serait dû à des antigènes microbiens (mais cette observations, qui n'est pas reproduite dans l'article de Duke, semble au moins douteuse, à propos d'un organe comme la vessie où l'infection est si fréquente).

A propos de cette cystite par hypersensibilité, Duke remarque qu'elle peut être comparée à l'asthme causé par l'ingestion d'œufs. En effet, il n'y a pas contact direct de la muqueuse sensible avec l'agent pathogène (ce contact semble assez difficile à réaliser pour la vessie, à moins qu'il ne s'agisse d'un produit ayant traversé le filtre rénal ou fabriqué par le rein). Il faut donc de toute nécessité une réaction générale et, dit Duke, un agent pathogène qui pénètre en quantité suffisante.

Cependant il ne nous semble pas que la quantité d'antigène soit un facteur important, car dans les cas où ce n'est pas la vessie qui est en cause, la quantité

d'antigène n'a souvent pas d'importance; le degré de sensibilité de l'organisme nous a toujours paru plus important.

Cette cystite par hypersensibilité semble ne présenter aucun caractère qu'on ne puisse par analogie déduire théoriquement des autres manifestations d'hypersensibilité alimentaire, telles que l'asthme, ou l'urticaire.

Un seul caractère semble à remarquer, c'est que dans les cas observés par Duke, la réaction cutanée était régulièrement positive. Le diagnostic relève, d'après cet auteur, uniquement de la réaction cutanée, car l'épreuve diététique (élimination des différents aliments) est trop longue à appliquer, parce que un temps très long (48 heures) sépare le moment de l'absorption de l'antigène, de celui de l'apparition de la douleur vésicale.

CHAPITRE V

Hypersensibilités à des médicaments

Les hypersensibilités à des médicaments ne diffèrent à peu près pas des hypersensibilités à des aliments, sinon par la nature de l'antigène, cristalloïdique et non pas protéinique.

Beaucoup de médicaments donnent des phénomènes d'hypersensibilité. La plupart des observations se rapportent à la quinine, ou au groupe des médicaments salicylés (aspirine) ou au groupe antipyrine, pyramidon.

En voici deux observations.

M^{me} R..., 63 ans (malade suivie avec M. Pasteur Vallery-Radot).

Cette malade souffre de rhume des foins, toux spasmodique, enfin d'asthme depuis deux ans. Elle est traitée par des injections intradermiques de peptone. A partir de la dixième, les crises disparaissent. Sur ces entrefaites survient un glaucome bilatéral et deux fortes crises d'asthme suivent l'opération.

On continue ensuite les injections intradermiques, jusqu'à la vingtième. Plus de crises.

Mais prenant un cachet d'aspirine, au bout de cinq minutes, forte crise d'asthme, alors que dans le passé jamais l'aspirine n'avait provoqué de troubles.

Depuis cette crise par l'aspirine, jamais plus de crises d'asthme. Seules ont persisté des crises de coryza spasmodique.

Les cutiréactions sont : légèrement *positives* avec le sulfate de quinine, l'antipyrine; *négatives* avec l'aspirine.

*M. G..., 25 ans (malade suivi avec MM. Pasteur
Vallery-Radot et Blamoutier).*

Ce malade est atteint de rhume des foins depuis 1919. A ce moment il fait une crise chaque matin, plus forte les jours de poussière. Les crises deviennent de plus en plus intenses les années suivantes. Leur symptomatologie est tout à fait classique.

Mais, en même temps, est apparu à plusieurs reprises de l'œdème de Quincke.

La première fois l'œdème est survenu 7 heures après avoir absorbé un cachet de quinine; il dure deux jours.

La seconde fois c'est après l'ingestion d'un cachet d'aspirine. L'œdème dure aussi deux jours.

Chaque fois qu'il reprend de l'aspirine, il a de l'œdème.

On n'obtient pas chez ce malade la transmission locale à l'homme de l'hypersensibilité (Prausnitz et Küstner) pour l'aspirine.

Voici encore l'observation recueillie par Koenigsfeld sur lui-même.

Aucune maladie par hypersensibilité dans sa famille.

Personnellement, il n'a jamais été malade, sauf les maladies d'enfant et deux fois la dysenterie en campagne.

Il y a 3 ans, il s'est aperçu qu'il était sensibilisé à l'iodoforme.

Il contracte une grippe et est traité avec : aspirine, phénacétine, atophan et diplosal. Au cours de la maladie, il prend une fois 0,2 gr. de pyramidon (dérivé de l'antipyrine) contre ses maux de tête, et une fois 0,5 gr. de mélubrine (dérivé de l'antipyrine). Les deux fois il a une grave crise d'asthme. Trois mois plus tard, 0,2 gr. de pyramidon produisent seulement des manifestations légères.

Dans ce cas, de plus, Koenigsfeld put montrer l'existence d'anticorps : l'épreuve de la transmission locale de la sensibilité à l'homme (Prausnitz-Küstner) fut positive, et l'injection au cobaye du mélange de son sérum avec la mélubrine provoqua des troubles chez cet animal.

Observation rapportée par Natali.

Une jeune femme de 26 ans tente de se suicider en avalant 22 comprimés de quinine; 20 mois plus tard, elle ressent un malaise général intense à la suite d'une ingestion de quinine.

Chaque absorption provoque un choc hémoclasique. L'intradermoréaction à la quinine est positive. L'expérimentation sur le cobaye montre que l'anaphylaxie à la quinine peut être transmise passivement par l'injection du sérum de la malade mélangé à la quinine. L'injection séparée du sérum et de la quinine ne provoque rien chez le cobaye.

Rappelons enfin les observations classiques de

Widal et Lermoyez (où il s'agissait d'une sensibilité à l'aspirine) et de Widal et Pasteur Vallery-Radot (où il s'agissait d'une sensibilité à l'antipyrine).

Toutes les manifestations que nous avons l'habitude de rencontrer peuvent être dues à un médicament. Mais c'est surtout du point de vue théorique qu'on a discuté les hypersensibilités aux médicaments. En effet, on a souvent voulu les considérer comme de simples intoxications. A l'heure actuelle tout le monde est d'accord pour attribuer ces phénomènes au même mécanisme, qu'il s'agisse d'idiosyncrasie ou d'anaphylaxie. Quant aux explications qu'on donne de ces hypersensibilités, ce sont uniquement des vues théoriques.

Citons celles de Crauston Low : un cristalloïde produirait une anaphylaxie indirecte en décomposant les colloïdes dans les humeurs. M. Nicolle et Césari disent qu'on ne peut ici envisager de réaction directe entre antigène et anticorps. Il se pourrait, à leur avis, que les substances incriminées entraînent une modification (précipitation) des albuminoïdes de l'organisme qui joueraient alors le rôle d'antigène.

Storm van Leeuwen émet l'hypothèse suivante : les allergènes actifs ne provoquent pas comme tels les manifestations allergiques, mais seulement font éclater d'autres réactions allergiques qui sont déjà en marche. Cette théorie s'appuie sur l'observation faite par l'auteur que « les médicaments » qui, à l'occasion agissent comme allergènes, utilisés dans les recherches sur les organes isolés, renforcent d'une manière non

spécifique l'action d'autres poisons, bien qu'à cette dose, ils ne puissent avoir aucune activité.

On voit que cette théorie, de toutes façons, est parfaitement conciliable avec le fait que la cutiréaction est souvent positive, et que la transmission d'une sensibilité locale, suivant la méthode de Prausnitz-Küstner, est possible.

En effet, la cutiréaction possède ici toute sa valeur : Boerner et O'Malley, Richey et Edlavitch concluent tous en effet que les individus qui présentent une hypersensibilité à la quinine, prise comme exemple, sont et sont seuls capables de manifester une cutiréaction positive par application sur la peau légèrement scarifiée d'une solution d'un sel de quinine (à 10 %). Cette réaction est tout à fait analogue à celle qu'on observe dans les autres cas d'hypersensibilité.

Plaident dans le même sens les résultats de Hirszfeld et Prokopowicz-Wierzbowska qui, utilisant la technique de Prausnitz-Küstner, sont arrivés, en injectant dans le derme d'individus sains le sérum de sujets possédant une sensibilité à type idiosyncrasique, à obtenir localement une réaction positive.

CHAPITRE VI

Réactions gastro-intestinales aux hypersensibilités d'origine digestive

Nous n'envisagerons pas ici le rôle de la muqueuse gastro-intestinale et de ses sécrétions dans le mécanisme de la production de l'hypersensibilité d'origine digestive, mais au contraire le rôle que joue le tube digestif en tant que siège de la réaction de l'organisme à une hypersensibilité pour un produit ingéré. Ceci élimine donc les réactions digestives qui se produisent sous formes de vomissements, de coliques et surtout de diarrhée au cours d'une crise d'hypersensibilité provoquée par un antigène aérien par exemple, ces phénomènes sortant du cadre de l'hypersensibilité d'origine digestive.

Les réactions digestives d'une sensibilité qui se manifeste pour des aliments sont évidemment les plus fréquentes, et celles que l'on pouvait prévoir le plus facilement. Ce sont les moins connues et les plus dif-

facilement reconnaissables. En effet, elles se confondent très aisément avec les troubles digestifs innombrables des entérocolites, des insuffisances biliaires, des dyspepsies et, d'autre part, la cuti-réaction qui serait ici d'un grand secours est souvent négative.

Lorsqu'il s'agit de réaction spécifique à un aliment rarement introduit dans l'alimentation le malade reconnaît souvent qu'il « digère mal » cet aliment. Mais il est probable qu'un certain nombre de réactions digestives, que les Américains considèrent comme anaphylactiques, ne le sont pas, et R. F. R. Andresen semble systématique lorsqu'il considère comme tels, les « gaz » produits par certains légumes, la diarrhée après absorption de homard, « le vague malaise qui survient après qu'on a bu beaucoup de cidre (*sic*) ou de petit-lait ». Storm van Leeuwen est beaucoup mieux inspiré lorsqu'il exige pour dire hypersensibilité, que la réaction se produise seulement chez la personne sensibilisée, et que les symptômes déterminés soient qualitativement différents de ceux que la même substance produit chez des hommes normaux.

La notion d'hypersensibilité est plus aisément décelable lorsqu'il s'agit d'une crise à grand fracas avec des symptômes généraux marqués, et dont nous verrons tout à l'heure la symptomatologie.

Lorsqu'il s'agit de sensibilité à des aliments d'usage courant, la maladie prend l'allure d'une entérocolite chronique et, sous cet aspect, devient d'un diagnostic

étiologique infiniment délicat, et que seule l'épreuve diététique peut faire, puisque la cutiréaction est généralement négative.

On a voulu invoquer deux causes opposées dans la production de ces troubles gastro-intestinaux au cours des hypersensibilités.

Les uns seraient dus à l'irritation directe du tube digestif par la protéine en contact direct avec la muqueuse : ce sont des vomissements, de la diarrhée survenant plus ou moins tôt après l'ingestion de protéines, et d'autres symptômes pouvant aller de la simple sensation de distension gazeuse jusqu'aux spasmes intestinaux graves (qui ont pu en imposer pour une colique hépatique, néphrétique, ou une occlusion intestinale). Dans ces cas l'organisme serait sensible à l'aliment sous sa forme naturelle et, pour Duke, la cutiréaction serait en général positive et la réaction de l'organisme rapide après l'absorption.

Les autres feraient partie de la réaction générale due à l'absorption de protéine : ce sont des purpuras, de l'urticaire, des œdèmes angioneurotiques (dont on a démontré à plusieurs reprises l'existence concomitante, au niveau de la muqueuse digestive). Dans ces cas l'organisme serait sensible à l'aliment sous une forme spéciale, c'est-à-dire tel qu'il a été décomposé par le travail de la digestion en une substance plus simple et, pour Duke, dans ce cas, la cutiréaction serait presque toujours négative, on trouverait fréquemment des sensibilités de groupe,

enfin les épreuves cutanées donneraient assez souvent des résultats retardés.

En réalité ces distinctions sont trop schématiques si on les étend comme Duke à la clinique, et vraisemblablement les processus d'irritation directe et de réaction générale entrent simultanément en jeu dans la plupart des cas. Au contraire, elles peuvent assez bien rendre compte du mécanisme de production des symptômes. Il est, en effet, logique de penser que vomissement et diarrhée apparaissant rapidement sont provoqués par une sensibilité locale de la paroi digestive; les troubles généraux et les troubles intestinaux plus tardifs sont secondaires : après un temps plus ou moins long l'antigène pénètre dans le sang et provoque, par l'intermédiaire d'une réaction générale, les troubles intestinaux.

Certains auteurs ont pu penser que la réaction digestive n'était pas une réaction locale et que l'antigène absorbé passe dans le sang, et transporté aux centres nerveux produit son effet, de sorte que vomissements et diarrhée seraient d'origine centrale. Cette hypothèse n'est pas vraisemblable comme le montre l'expérience suivante (Storm van Leeuwen) :

Si à un malade hypersensible aux œufs on injecte du blanc d'œuf, il fera d'abord de l'asthme et de l'urticaire, mais ne fera des vomissements qu'avec des doses plus fortes, tandis qu'après ingestion, d'abord viendront les vomissements puis l'asthme et l'urticaire.

SYMPTÔMES

Nous énumérerons d'abord les différentes réactions qui peuvent se produire au niveau du tube digestif, puis nous les réunirons en tableaux cliniques tels qu'ils se présentent dans la pratique.

Ce sont avant tout des réactions congestives et des réactions spasmodiques, les unes et les autres étant d'ailleurs sous la dépendance de facteurs nerveux.

Les réactions congestives vont de l'hyperémie à l'œdème et peuvent causer de nombreux symptômes variant, dit Andresen, de ce malaise vague avec sensation de plénitude, souvent attribué à des gaz et accompagné d'aérophagie, jusqu'à des symptômes d'occlusion intestinale quand l'œdème a obturé la lumière intestinale. Elles ont amené quelquefois une intervention chirurgicale sans qu'on trouve d'autres signes qu'un œdème généralisé disparaissant bientôt (en réalité ces cas, s'ils existent, doivent être très rares et les syndromes d'occlusion sont bien plutôt d'origine spasmodique).

La muqueuse de la bouche et du pharynx présente des réactions analogues, prenant quelquefois l'aspect ulcératif (canker sore) lorsqu'il s'agit de phlyctènes rompues.

D'autres fois c'est par sa localisation que l'œdème angioneurotique peut devenir très grave. Déjà inquiet lorsqu'il atteint le pharynx, il devient redoutable lorsqu'il se localise au larynx et prend l'aspect d'un

oedème de la glotte avec sa dyspnée laryngée croissante qui a pu obliger à la trachéotomie.

La muqueuse de la partie terminale du tube digestif peut être atteinte et l'on se trouvera en présence de manifestations ayant l'aspect de collite, de sigmoïdite, de rectite plus ou moins aiguës ou chroniques suivant la fréquence du contact avec l'antigène. D'ailleurs, pour certains auteurs, surtout Américains, le prurit anal serait souvent dû à l'hypersensibilité. D'autre part, toutes ces manifestations congestives, surtout au niveau de l'intestin, lorsqu'elles seront très marquées, se manifesteront non seulement par l'exsudation de sérosités et la production d'une diarrhée séreuse, mais par des suffusions sanguines, en général modérées, mais qui peuvent quelquefois prendre l'aspect d'une véritable diarrhée sanglante.

Les spasmes entraînent peut-être encore plus souvent des symptômes inquiétants. Sans vouloir attribuer une origine allergique aux spasmes du pharynx et de l'œsophage, comme le font les auteurs américains, il est certain qu'au niveau de l'estomac et de l'intestin quelques spasmes sont dus à une hypersensibilité et la réalité de ce mécanisme est démontrée par la radioscopie (Eyer mann, et plus loin l'observation de M. P..).

Ces spasmes se rencontrent naturellement avec une fréquence accrue dans des régions pourvues d'une musculature lisse, puissante, comme le pylore, le

sphincter rectal (Andresen), mais peuvent se rencontrer dans la région iléocœcale, ou le colon transverse, ou n'importe quelle autre portion de l'intestin. Ils sont à l'origine de symptômes qui vont de simples troubles de péristaltisme jusqu'à ces coliques graves qui peuvent en imposer pour des coliques hépatiques, néphrétiques. Peut-être aussi ces spasmes sont-ils à l'origine d'ondulations antipéristaltiques se manifestant par une sensation de plénitude gastrique, suivie de régurgitations acides ou de vomissements. A l'inverse, peut survenir une excitation du péristaltisme, se manifestant par une accélération de la traversée intestinale et une diarrhée aiguë ou chronique. Cette diarrhée serait assez souvent suivie de complications rectales telles que des hémorroïdes (Andresen).

Tels sont les différents éléments des troubles digestifs de l'hypersensibilité d'origine digestive. Nous remarquerons tout de suite que chacun d'eux peut être causé par une lésion organique.

Lorsqu'ils se produisent isolément, leur diagnostic est donc très difficile (nous verrons au diagnostic sur quoi on peut pourtant se baser pour le faire). Mais le plus souvent ces différents troubles se groupent en syndromes.

I. — LA GRANDE HYPERSENSIBILITÉ DIGESTIVE.

Elle est caractérisée par la précocité de la réaction, par l'intensité des signes généraux qui donnent au malade l'aspect d'un intoxiqué aigu, avec la pâleur

de la face, la cyanose des lèvres, la tendance aux syncopes, en même temps que vomissements et diarrhée sanglante, au milieu de coliques violentes, ne font que confirmer cette impression.

Mais il est rare que cette grande hypersensibilité soit limitée à une réaction gastro-intestinale et à une réaction générale. Le plus souvent surviennent d'autres réactions comme une crise d'asthme ou d'urticaire qui font faire le diagnostic. Même en l'absence de ces symptômes, on peut soupçonner la nature allergique de la crise, grâce au fait qu'elle a été déclanchée par un aliment pris en toute petite quantité (quelquefois dès la première bouchée), et surtout grâce au fait qu'aucune des personnes qui en ont absorbé en même temps que le sujet n'en a été incommodée.

C'est dans ces cas de grande hypersensibilité qu'on peut d'ailleurs mettre quelquefois en évidence le mécanisme anaphylactique. C'est ainsi qu'on trouve plus facilement dans l'histoire de ces malades des faits qui sont à peu près les homologues de ceux qui caractérisent l'anaphylaxie expérimentale, nous voulons dire l'injection préparante, le temps de sensibilisation, l'injection déchainante. Il s'agit de malades qui se souviennent d'avoir absorbé un certain temps auparavant le même aliment sans aucun trouble, si ce n'est qu'ils l'ont souvent absorbé ce jour-là en quantité exagérée, et l'ont difficilement digéré. Puis, lors d'une autre ingestion en quantité minime, éclatent des accidents dramatiques.

Voici une observation classique de grande hypersensibilité :

*Observation publiée par MM. Pagniez, Pasteur
Vallery-Radot et Haguenau.*

Jeune homme de 17 ans sensibilisé à l'ovalbumine.

Dans son histoire on trouve, à l'âge de 10 mois, un *eczéma* vésiculeux de la face qui dure jusqu'à 3 ans. De 3 à 5 ans, il est atteint de diarrhée rebelle. A 5 ans, l'absorption d'un œuf cru provoque de violentes *coliques*, de la *diarrhée* et une poussée d'*urticaire*. C'est alors qu'on supprime complètement les œufs de l'alimentation. A partir de ce moment, la diarrhée, jusqu'à rebelle, disparaît. Depuis, la moindre quantité d'œuf provoque soit des coliques avec selles diarrhéiques, soit du prurit aux lèvres, au voile du palais et au pharynx, s'accompagnant d'*urticaire* généralisée avec phénomènes gastro-intestinaux.

Un jour, après l'absorption d'un blanc d'œuf entier cru, les parents assistent à une *grande crise* telle qu'on en observe dans l'anaphylaxie expérimentale. Deux minutes après l'absorption du blanc d'œuf, les accidents apparaissent. Vomissements, diarrhée, urticaire généralisée prenant en certaines régions l'aspect de l'œdème de Quincke. Pouls petit et incomptable, syncopes avec extrémités froides et décolorées; enfin anurie.

Ce jeune homme est, de plus, en proie à des crises d'*asthme* nocturnes ou diurnes qui apparaissent quelquefois après ingestion d'œuf, d'autres fois sans cause connue.

La crise hémoclasique est peu accentuée, mais nette.

La cutiréaction à l'ovalbumine est complètement négative.

La réaction des précipitines est également négative
8 à 9 % d'éosinophiles dans le sang.

Dans ce cas il faut remarquer une succession et une intrication des divers syndromes propres à l'anaphylaxie digestive, troubles gastro-intestinaux, prurit, urticaire, asthme, grande crise anaphylactique, en même temps qu'une sensibilité rigoureusement spécifique.

L'observation rapportée par Brabant était aussi un bel exemple d'hypersensibilité. Nous l'avons résumée au chapitre de l'eczéma.

II. — ENTÉROCOLITES PAR HYPERSENSIBILITÉ.

Elles ont été signalées en France, pour la première fois par Ch. Richet fils qui en a donné une bonne description.

Les symptômes n'en sont absolument pas caractéristiques. En effet, ce sont simplement des douleurs le long du colon, en général ascendantes, partant du colon sigmoïde et suivant le cadre colique jusqu'au cœcum. La distension gazeuse est également fréquente. Enfin les alternatives de constipation et de diarrhée font partie du tableau clinique avec leurs caractères classiques. A ce tableau ne manquent même pas de s'ajouter des symptômes psychiques si fréquents chez les malades intestinaux. Ces malades (surtout des femmes) sont en effet sujettes à des crises de dépression mentale, ou d'asthénie, c'est le type même des neurasthéniques.

Bien souvent ces malades ont des points douloureux précis le long de leur tractus gastro-intestinal, et

ces localisations pourront facilement en imposer comme nous l'avons déjà dit pour des appendicites, des cholécystites, des ulcères gastriques.

A côté de ces entérocolites de symptomatologie banale, il faut insister sur l'importance des réactions intestinales limitées au seul élément douleur (W. W. Duke).

Sans doute celle-ci est le plus souvent accompagnée de vomissements, de nausées, de diarrhée, mais elle peut également exister isolée. On conçoit combien le diagnostic peut être difficile, et combien l'interrogatoire est alors important : c'est lui qui révèle en général l'existence de crises complètes.

Il faut rapprocher de ces cas ceux des migraines avec équivalent abdominal de Blitzsen et Brams.

Sous ce terme ces auteurs rassemblent des cas un peu différents.

Dans certains il s'agit de migraines dans lesquelles à la céphalée s'ajoute une douleur abdominale qui devient le symptôme capital et passe au premier plan du tableau clinique : elle remplace les nausées et les vomissements. Cette douleur abdominale suit donc exactement les crises d'hémicranie.

Dans d'autres cas, où le diagnostic est d'autant plus difficile, on assiste à la substitution complète des attaques abdominales aux attaques céphaliques. Ainsi en est-il chez les enfants.

Ces cas nous montrent qu'il existe des formes de passage entre les formes abdominales de l'hypersensibilité et la migraine. Il faut également en rappro-

cher les crises douloureuses pures survenant au cours d'une crise d'urticaire comme dans l'observation de M. M... que nous avons rapportée au chapitre urticaire.

Rappelons d'abord quelques observations classiques d'entérocolites par hypersensibilité.

Observations rapportées par

MM. Paul Lenoir, Ch. Richet Fils, Renard et Barreau.

I. — M. B... se plaint de douleurs abdominales depuis 6 mois. Il a des coliques avec alternatives de diarrhée et de constipation, des glaires et du sang dans les selles. L'examen physique est négatif. Mais le malade a remarqué que la diarrhée se déclanche après l'absorption de viande de bœuf cru, et de lait cru à l'exclusion du lait cuit. Cependant, soumis au lait et aux œufs crus, les résultats sont négatifs. Au contraire, l'ingestion de viande crue déclanche la diarrhée; de même le jus de viande, quelques jours plus tard, provoque des coliques. La viande cuite ne donne plus de manifestations intestinales.

La cutiréaction à la viande crue est négative et provoque une légère leucopénie.

II. — M^{me} S... souffre de troubles dyspeptiques existant depuis 10 ans, mais accentués depuis un an et s'accompagnant d'urticaire.

Epinards, choux-fleurs, pommes de terre provoquent de l'urticaire.

Salade, raisin, haricots verts provoquent les troubles digestifs qui consistent en diarrhée et douleurs abdominales.

On essaye de désensibiliser la malade aux haricots verts en lui faisant ingérer un haricot avant 200 gr. de légumes, puis deux, etc.

On la protège bien ainsi, mais dès qu'on arrive à six haricots on provoque une crise.

On observe une légère leucopéniè après l'absorption d'un repas de 200 gr. de haricots verts.

*Observation rapportée par MM. Ch. Richet Fils
et Mathieu de Fossey.*

M^{me} X... Cette malade a été pendant 8 ans ichtyophage en Indo-Chine, où elle ne présentait aucun trouble digestif. Ceux-ci sont apparus depuis qu'elle est soumise à une alimentation plus normale.

Après un dîner au mouton rôti, elle fait une crise de diarrhée abondante. Depuis ce moment, quand elle mange du poisson, elle a de la diarrhée, des vomissements, le tout s'accompagnant d'une sensation d'abattement.

Elle se soumet d'elle-même au régime végétarien, qui est bien supporté, puis elle tolère les viandes blanches grillées, mais en petite quantité. Le poisson provoque toujours des accidents graves (diarrhée avec frissons, tendance syncopale, pâleur du visage, bradycardie).

Une cutiréaction au colin provoque des nausées, des douleurs rhumatoïdes, avec sensation de lassitude et une éruption ortiée. On donne de la peptone préprandiale, mais celle-ci contenant 0 gr. 15 de peptone de poisson, provoque des crises. En commençant par 0 gr. 10 on arrive à augmenter la dose, puis à faire supporter le poisson.

Voici encore quelques observations personnelles de réactions gastro-intestinales dues à des hypersensibilités.

M. A..., 24 ans (malade suivi avec MM. Pasteur Vallery-Radot et Blamoutier).

Nourri dans sa toute petite enfance au lait d'ânesse. Très délicat, il a de longues crises de gastro-entérite. Dès qu'on lui donne une alimentation différente, il commence à faire des crises d'urticaire. Elles étaient provoquées par : les haricots, les petits pois, les lentilles, les œufs. Mais depuis l'âge de 7 ans il supporte les œufs. Jusqu'à 15 ans, il n'a jamais fait d'œdème de Quincke; à cet âge, il fait sa première crise d'œdème à la suite d'une ingestion de petits pois. Depuis, toutes les crises commencent toujours par la face et se produisent même pour de petites quantités des aliments incriminés, puisqu'elles permettent au malade de décèler la présence de ces aliments dans des potages.

Les crises sont violentes et caractérisées par l'apparition, dès les premières bouchées, d'une sensation de dysphagie s'accompagnant d'un goût spécial dans la bouche, d'un picotement dans les narines, avec éternuements répétés, larmoiement, bourdonnements d'oreilles.

L'œdème de la face apparaît dans les minutes qui suivent, s'étend sur toute la face, aux paupières, aux conjonctives. Au bout de une à trois heures apparaissent des plaques d'urticaire sur tout le corps.

Ces crises s'accompagnent de signes généraux (température à 40° dans la première demi-heure) et surtout de signes gastro-intestinaux, vomissements, diarrhée.

Les aliments qui déterminent la crise sont les petits pois, lentilles, flageolets, soissons, oseille, sauces très épicées.

Les cutiréactions se sont montrées *negatives* avec les épinards, la laitue; très fortement *positives* avec les lentilles, haricots, pois.

On fait respirer au malade par la narine gauche une

protéine américaine de lentille en poudre; au bout de deux minutes apparaissent des éternuements répétés, du larmolement, des bourdonnements d'oreilles.

Dans cette observation on remarquera que : 1° les troubles gastro-intestinaux s'accompagnent de réactions générales à distance (urticaire, œdème angio-neurotique); 2° c'est peut-être dans la gastro-entérite infantile qu'il faut chercher la cause des sensibilisations ultérieures.

*M. P..., 20 ans (malade suivi avec M. Pasteur
Vallery-Radot).*

Il y a 3 ans, après l'ingestion d'un œuf non avarié, ce malade a eu des douleurs intestinales très vives s'accompagnant de vomissements, forte diarrhée, sans urticaire.

Depuis ce moment, il n'a jamais réabsorbé d'œuf. Mais de temps à autre, sous l'influence de certains aliments ou sans cause apparente (environ une fois tous les mois), il a des douleurs abdominales, sous forme de coliques très douloureuses, qui sont calmées par la chaleur et l'elixir parégorique. Elles s'accompagnent d'œdème de la face.

Récemment, ayant pris de la viande (qu'il juge avariée à cause des troubles qu'elle a provoqués), il a souffert de douleurs très violentes au cours desquelles l'examen radioscopique, qui n'a malheureusement pas eu lieu sous nos yeux, aurait montré des spasmes du colon.

En tous cas, il semble bien qu'il y ait eu un phénomène d'hypersensibilité aux œufs il y a 3 ans, et depuis ce moment une intolérance digestive à certains aliments, avec spasmes et troubles digestifs.

A la palpation, on sent le colon à gauche sous la forme d'une corde.

Les cutiréactions n'ont pas été pratiquées.

Le traitement (peptone préprandiale, belladone) amène la disparition presque complète des crises.

*M^{lle} d'A... (malade suivie avec MM. Pasteur
Vallery-Radot et Blamoutier).*

Vient consulter pour des troubles digestifs variés.

Le lait provoque de la diarrhée, des nausées, des coliques, de l'urticaire. Les œufs provoquent des symptômes analogues, mais moins marqués.

Les cutiréactions sont *négatives* avec lactalbumine, blanc d'œuf, jaune d'œuf.

Mais la transmission locale à l'homme de la sensibilité (Prausnitz-Küstner) est positive pour le lait.

M^{me} B... (malade suivie avec M. Pasteur Vallery-Radot).

Cette malade vient consulter pour des crises diarrhéiques.

Elle a eu une crise d'appendicite vers l'âge de 7 ou 8 ans. Pendant 10 ans, aucun symptôme intestinal. A partir de 17 ans s'établit une diarrhée qui n'a pas cessé depuis.

Vers l'âge de 20 ans, les fraises et le poisson lui donnaient de l'urticaire. Puis les œufs, le lait, le colin, les conserves lui ont donné des crises diarrhéiques; enfin tous les autres aliments successivement sont arrivés à en provoquer.

Mais certaines ingestions sont particulièrement nocives : quelques instants après l'absorption d'œuf apparaît la diarrhée; après absorption de poisson ou de médicaments surviennent des vomissements, des syncopes (le lendemain seulement).

En tous cas, les crises diarrhéiques surviennent dès

qu'elle absorbe des aliments autres que la viande rouge ou blanche, grillée ou rôtie, sans sauce, et les pommes de terre.

Peu de douleurs intestinales au cours de la crise; c'est seulement 12 à 16 heures après l'ingestion qu'apparaît la diarrhée, non fétide, liquide comme de l'eau, sans mucus ni glaires, ni sang. Les épreintes se manifestent seulement quand les selles ont été particulièrement nombreuses (10 ou 12); il s'agit donc d'un syndrome d'hypersécrétion pure.

Tous les examens de laboratoire, fonctionnement hépatique, fermentations intestinales, pH, ont été négatifs.

A l'examen, la paroi antérieure de l'abdomen est très flasque. L'intestin est atone, sans points douloureux.

Cette malade a pris de la peptone avant les repas pendant des mois, avec de bons résultats, puis peu à peu la peptone aurait provoqué des malaises, avec diarrhée, vomissements.

On pratique chez cette malade deux séries de cuti-réactions avec des antigènes différents.

Les protéines Parke et Davis donnent les résultats suivants :

- + Jaune d'œuf.
- + Viande (groupe : ail, asperge, céleri, radis, aubergine, oignon).
- (+) Lait de vache.
- (+) Céréales (groupe : sarrasin, seigle, froment).
- + Légumes (groupe : chou, chou-fleur, laitue, épinards, panais).
- Céréales (groupe : riz, avoine, orge, blé).
- (+) Légumes (groupe : pomme de terre, navet, patate, carotte, betterave).
- + Légumes (groupe : haricots, haricots verts, pois, lentilles).

++ Poisson (groupe : morue, maquereau, éperlan, hareng, haddock).

++ Poisson (groupe : brochet, perche, sole, saumon).

— Blanc d'œuf.

Avec les protéines Arlington :

Froment (gluténine, globuline, gliadine, protéose, leucosine), veau, porc, mouton, bœuf, poulet, pommes de terre, jaune d'œuf, lactalbumine, épinards donnent des réactions négatives.

Quant à la peptone, elle donne de grosses réactions, mais les scarifications sur des témoins réagissent de la même façon.

On voit donc que les protéines Parke et Davis et les protéines Arlington donnent des résultats différents. Mais Arlington fournit des protéines pulvérisées et Parke et Davis des protéines incorporées à une substance grasse.

D'autre part, les protéines de Parke et Davis seraient plus dégradées que celles d'Arlington.

Faut-il en conclure que la maladie est hypersensible aux produits dégradés des albumines et non aux albumines elles-mêmes? En tous cas cette hypothèse concorderait avec le fait que les accidents surviennent dix ou douze heures après l'ingestion des aliments.

L'existence de complications vient souvent encore ajouter aux difficultés du problème diagnostique. En effet, on retrouve ici quelque chose de tout à fait analogue à ce qui se passe dans l'asthme d'origine aérienne, et, par analogie avec l'asthme intriqué, on

pourrait parler de *réactions gastro-intestinales intriquées*.

En effet, nous verrons au chapitre de la pathogénie de l'hypersensibilité d'origine digestive, que le rôle d'une altération préalable des muqueuses est capital : soit qu'elle se manifeste seulement par une insuffisance fonctionnelle, soit que des altérations organiques accompagnent le manque de sécrétions actives. (C'est ainsi que Duke soutient que 50 % des malades atteints d'hypersensibilité d'origine digestive sont porteurs des lésions digestives.) Mais il faut remarquer que ces altérations ne sont pas seulement à l'origine des troubles gastro-intestinaux par hypersensibilité; elles peuvent aussi bien provoquer des crises d'asthme, de migraine ou d'urticaire, que des crises de diarrhée.

Si nous poursuivons la comparaison avec l'asthme intriqué, ces lésions correspondent à l'épine irritative pulmonaire, et c'est souvent à cause d'elles que la réaction allergique se localisera en une réaction gastro-intestinale.

Mais, d'autre part, et toujours suivant un mécanisme analogue à celui de l'asthme intriqué, chez un individu qui est indemne de lésion digestive, mais s'est pourtant sensibilisé par la voie digestive, et surtout localise sa réaction au tube digestif, les crises répétées amèneront des lésions organiques. Il est facile de comprendre qu'un organe aussi délicat que la muqueuse digestive ne puisse supporter impunément les œdèmes et les spasmes répétés qui caractérisent les

réactions gastro-intestinales. Cette muqueuse, dès lors en état de moindre résistance, deviendra irritable pour des produits qui, autrefois, ne provoquaient aucun trouble. On conçoit donc que cette irritabilité, se manifestant pour un grand nombre de substances, entretienne un état de troubles digestifs, dont le traitement sera complexe et long, puisque pour aboutir à un résultat, il faudrait à la fois supprimer la réaction spécifique (hypersensibilité) et la réaction non spécifique (irritation).

Pour certains auteurs, Duke en particulier, les réactions d'origine allergique, répétées, au niveau du tube digestif sont capables, non seulement d'entretenir un état permanent d'irritation envers des substances banales, mais de provoquer des lésions organiques véritables, faisant désormais du sujet, un malade qui relève des traitements de la gastro-entérologie.

DIAGNOSTIC

D'après ce qui précède on conçoit que le diagnostic de la nature allergique de troubles gastro-intestinaux sera très difficile à faire.

En effet, lorsqu'il s'agit d'une autre manifestation quelconque d'hypersensibilité telle que, asthme, urticaire ou migraine, la nature anaphylactique fréquente de ces maladies est bien connue, l'interrogatoire fait état de cette possibilité et s'efforce de confirmer ou d'éliminer cette hypothèse. Ici, au contraire, on pense

rarement à cette étiologie, car les entérocrites par hypersensibilité sont considérées comme très rares, justement parce qu'on y pense exceptionnellement, et peut-être aussi parce qu'il est souvent difficile pour un médecin praticien d'en faire la preuve.

A) Dans le cas de crise dramatique de *grande hypersensibilité digestive*, le diagnostic est facile, et ne nécessite pas en tous cas de méthode spéciale. Nous avons déjà vu que c'est avec une intoxication aiguë qu'on la confondra (et d'ailleurs seulement à la première crise). Nous en avons vu les caractères différentiels : apparition très précoce après l'absorption, accidents éprouvés seulement par l'individu sensible. Il ne reste plus qu'à confirmer ce diagnostic par les épreuves que nous verrons plus tard.

B) Dans le cas d'*hypersensibilité spécifique*, pourvu qu'il ne s'agisse pas d'un aliment absorbé à chaque repas, les troubles se présenteront comme une affection aiguë, avec des crises se répétant, mais séparées par des intervalles de santé parfaite; il est assez facile de faire le diagnostic à condition qu'on songe à l'hypersensibilité en face d'individus dont les troubles gastro-intestinaux présentent des caractères particuliers.

1° Ces troubles surviennent dans certains cas à intervalles irréguliers, et le sujet lui-même s'est aperçu qu'il ne digérait pas un aliment précis.

2° Sans avoir remarqué la nocivité d'un aliment déterminé, le sujet présente des troubles toujours

semblables à eux-mêmes, le plus souvent lorsqu'il s'écarte de son régime habituel, et l'interrogatoire apprend au médecin que ces excès sont le plus souvent de même nature.

3° Ces troubles digestifs surviennent en même temps que d'autres phénomènes qui sont manifestement de nature allergique. Ce sont surtout des crises d'urticaire (par exemple urticaire, vomissements, diarrhée à la suite d'un repas de poisson) mais aussi des migraines ou plus rarement des crises d'asthme.

4° Ces troubles surviennent chaque semaine, le même jour, chez des sujets à habitudes régulières (par exemple le vendredi chez ceux qui sont sensibles au poisson et observent l'abstinence), ou bien toujours à la même saison (par exemple s'il s'agit de sensibilité à certaines primeurs).

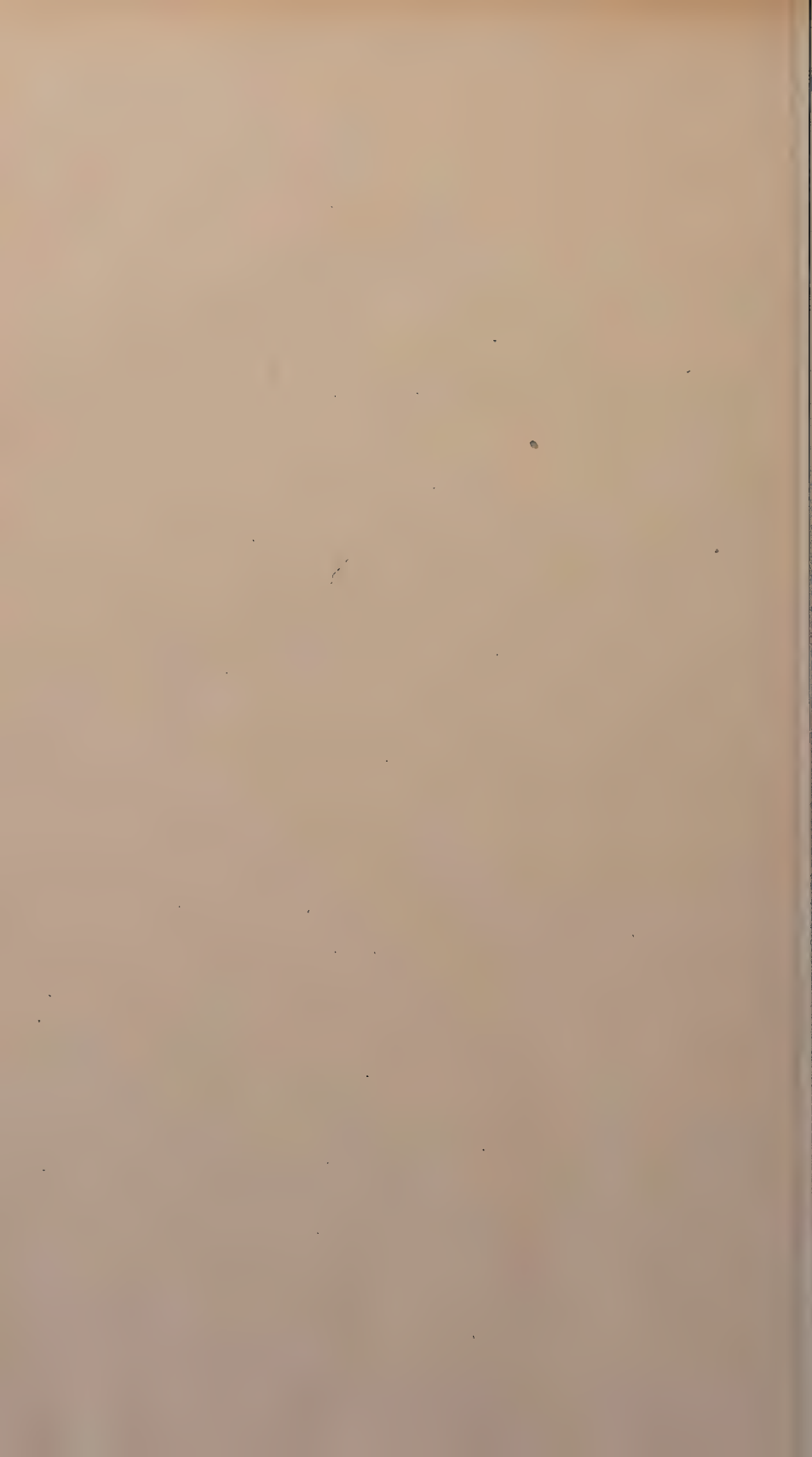
5° Le sujet s'est aperçu de la nocivité d'un aliment pris en grande quantité ou pris isolément, mais ne fait pas attention à sa présence dans des aliments composés (par exemple il a remarqué le rôle des œufs, mais ne songe pas que les crèmes ou les gâteaux en contiennent).

Lorsqu'on a constaté ces faits ou d'autres semblables chez un sujet, on doit tâcher de faire la preuve de l'hypersensibilité par les méthodes que nous étudions plus longuement dans un chapitre spécial (puisque ces méthodes sont les mêmes quelque soit le mode de réaction de l'individu, urticaire, migraine ou diarrhée) : l'épreuve diététique et l'épreuve cutanée.

c) Lorsqu'il s'agit d'*hypersensibilité non spécifique* ou à des aliments absorbés à chaque repas (lait, œuf, ou farine), le diagnostic est encore plus difficile, l'interrogatoire fournit peu de renseignements ; cependant il montre quelquefois que les troubles apparaissent un certain temps, toujours le même, après le repas, ou par exception, qu'un jeûne forcé a eu une influence heureuse.

Comme ce sont en même temps les cas qui se rapprochent le plus des formes banales d'entérocolite et qui fournissent le plus souvent des réactions gastro-intestinales intriquées, on conçoit que la preuve de l'hypersensibilité soit très difficile à faire, d'autant plus que l'épreuve diététique est très délicate à réaliser, puisque la muqueuse est irritée par beaucoup d'aliments sans qu'il soit question d'hypersensibilité à ces produits.

Dans l'ensemble ce sont pourtant les épreuves diététiques et cutanées qui, seules, pourront faire le diagnostic, à condition qu'on les essaye systématiquement chez des malades porteurs d'entérocolites rebelles à toutes les thérapeutiques habituelles. ce qui est d'ailleurs bien difficile à réaliser.



3^e PARTIE

DIAGNOSTIC

Épreuves cutanées et épreuves de régime

Le diagnostic d'hypersensibilité est évidemment un diagnostic étiologique. Mais, comme nous l'avons vu à propos de quelques-unes des manifestations cliniques d'hypersensibilité, dans certains cas (asthme, urticaire, migraine), l'hypothèse de l'hypersensibilité est une hypothèse courante, et qu'on examine systématiquement. Au contraire, dans le cas de troubles gastro-intestinaux, c'est une question qu'on ne se pose pas souvent, et il faut avoir l'esprit systématiquement orienté de ce côté pour pratiquer les épreuves spéciales qui peuvent faire faire le diagnostic avec certitude dans ce cas, comme dans l'autre d'ailleurs.

En effet, quelque précise que soit l'histoire du malade, elle ne permet pas à elle seule d'affirmer que l'hypersensibilité est en cause, il faut utiliser quelques épreuves spéciales.

Nous ne parlerons pas de l'éosinophilie sanguine. En effet, si Storm van Leeuwen et les auteurs allemands en font un signe d'hypersensibilité, Pasteur Vallery-Radot, Blamoutier, François Claude et Paul Giroud, ayant cherché systématiquement l'éosinophilie sanguine dans les états anaphylactiques, concluent que l'éosinophilie n'est ni un signe d'hypersensibilité, ni un stigmate de diathèse colloïdoclasique.

De même, les signes sanguins du choc hémoclasique, s'ils montrent bien que les symptômes dont on recherche l'origine sont dus à un choc, n'indiquent pas que ce choc soit dû à une hypersensibilité.

Les autres épreuves consistent dans leur essence à mettre en présence antigène et anticorps dans des conditions facilement observables.

Quelques-unes d'entre elles sont des procédés de laboratoire qu'on a essayé à plusieurs reprises d'appliquer à la clinique, mais qui n'ont pas donné les résultats qu'on en attendait, ou qui font double emploi avec des procédés plus simples et plus pratiques.

Telles sont la réaction des précipitines, la transmission à l'animal de l'anaphylaxie, l'épreuve de Prausnitz-Küstner.

La réaction des précipitines consiste à mettre en présence *in vitro* le sérum qu'on suppose contenir l'anticorps, et l'antigène convenablement dilué. La réaction est positive si le liquide se trouble.

Les causes d'erreur sont nombreuses, et la réaction n'est même probablement pas spécifique. Julia

Parker, en effet, obtient une réaction des précipitines positive avec le pollen de ragweed (jacobie) chez des lapins et des cobayes simplement après les avoir immunisés à *Staphylococcus Aureus*, ou au sérum de cheval.

C'est pourtant cette méthode que Anderson et Schloss ont employée chez 98 enfants athrepsiques, parmi lesquels elle leur a donné 80 résultats positifs.

Mais souvent cette méthode est en contradiction avec d'autres épreuves, c'est ainsi que Anderson et Schloss n'ont, sur les mêmes sujets, obtenu la transmission à l'animal de l'anaphylaxie que 14 fois sur 30.

La *sensibilisation passive* consiste à injecter à un animal le sérum du sujet qu'on suppose sensibilisé, et à lui injecter ensuite l'antigène auquel le sujet est sensibilisé. L'animal présente les symptômes du choc si l'épreuve est positive. On peut également injecter à la fois le sérum et l'antigène, et cette technique semble, à l'étranger, donner un plus grand nombre de résultats positifs.

Salès et Verdier considèrent cette méthode comme la méthode de choix chez l'enfant.

Les résultats obtenus par cette méthode sont au moins discutables. En effet, Pasteur Vallery-Radot, avec G. Mauric, P. Giroud et M^{me} Hugo, dans des travaux en cours, reprenant les expériences classiques de sensibilisation passive, n'ont obtenu qu'exceptionnellement des résultats probants.

Anderson et Schloss, dans la série d'expériences

d'où sont tirés les résultats précédents, semblent avoir fait la preuve de la possibilité de sensibilisation passive transmise de l'homme à l'animal, en employant la technique de Dale : un utérus de cobaye femelle sensibilisée passivement au lait de vache et baigné dans le liquide de Locke, donne une contraction enregistrable quand on dilue du lait de vache dans le liquide de Locke. Mais les auteurs n'obtiennent que quatre résultats positifs sur 30 cas.

Plus précise est l'épreuve de Prausnitz-Küstner qui, elle, transmet facilement la sensibilisation mais *d'homme à homme*. Elle possède une grande valeur expérimentale et théorique, mais dans la pratique, elle vient surtout confirmer les résultats fournis par la cutiréaction, et apporter la preuve d'une hypersensibilité. On sait que Prausnitz et Küstner les premiers, en injectant dans la peau d'un sujet normal, une petite quantité du sérum d'un sujet sensible à un antigène connu, ont constaté que 24 heures après on obtenait une réaction cutanée positive avec cet antigène à l'endroit où l'on avait injecté le sérum et en ce point seulement.

Cette épreuve a été utilisée en France par Pasteur Vallery-Radot, Blamoutier, P. Giroud et Justin-Besançon. Mais si elle montre indubitablement l'existence d'anticorps elle n'apporte pas d'aide au diagnostic puisque la cutiréaction est également positive sur le sujet hypersensible.

Cependant, si une hypersensibilité à un antigène

est très nette cliniquement mais s'accompagne d'une cutiréaction négative, il est intéressant de faire l'épreuve de Prausnitz-Küstner qui démontrera éventuellement la présence d'anticorps.

En résumé, chez un malade qui a une cutiréaction positive, le Prausnitz-Küstner n'a que peu d'intérêt. Chez un malade qui a une cutiréaction négative, le Prausnitz-Küstner a un grand intérêt, mais dans ce cas, on ne le pratique en général que si la clinique a déjà à peu près déterminé l'antigène en cause.

En définitive on en arrive à deux méthodes, seules couramment utilisables en clinique, et qui ont maintenant fait leurs preuves :

L'épreuve cutanée et l'épreuve du régime.

L'ÉPREUVE CUTANÉE

Elle est en fait l'épreuve de choix, la plus pratique et suffisamment fidèle pour un bon nombre de cas.

Elle consiste à mettre en présence antigène et anticorps au niveau du revêtement cutané. L'épreuve ne sera donc positive que si les anticorps sont présents dans le revêtement cutané, et nous savons que ces anticorps peuvent parfaitement être localisés en certains points de l'organisme, et absents en d'autres points. Supposons donc les anticorps présents au niveau de la peau, il faut encore qu'ils entrent en contact avec l'antigène, et si chez quelques sujets particulièrement sensibles, ou à peau très fine, le contact peut se faire à travers l'épiderme intact, il n'en est

pas ainsi chez la plupart, et on doit faire pénétrer l'antigène à travers l'épiderme.

Pour ce faire deux méthodes sont en usage, la cuti et l'intra-dermo-réaction.

La *cuti-réaction*, utilisée la première en date, est aussi la plus répandue. Pratiquée suivant la technique habituelle des cuti-réactions, elle consiste à tracer sur la peau du sujet une ou plusieurs scarifications et à appliquer sur chacune d'elles un des antigènes suspects. La réaction est positive lorsque l'un des antigènes essayés donne une véritable papule d'urticaire. Quelquefois, lorsque la réaction est très violente, cette papule est entourée de quelques prolongements pseudopodiques et dans certains cas rares, autour de la scarification se développe une véritable éruption urticaire qui peut même s'étendre assez loin.

Dans la pratique des cuti-réactions, il est nécessaire de ne compter comme positives que les réactions franchement positives. En effet, les auteurs Américains en particulier ont tendance à considérer comme positive la moindre rougeur. Aussi est-il bon de comparer strictement chaque réaction à la réaction témoin, qui n'a été en contact qu'avec la soude décinormale sans aucune trace d'antigène. D'autre part, il ne faut absolument considérer comme positives que les réactions qui ont donné une franche *papule urticaire* (Pasteur Vallery-Radot et Blamoutier).

L'*intradermo-réaction* consiste à introduire à tra-

vers l'épiderme, en plein derme, avec une aiguille spéciale, une ou deux gouttes d'antigène en solution. La réaction est positive lorsque se produit une papule urticarienne. L'intradermo-réaction est à l'heure actuelle, à la suite des travaux de Cook et Coca, aussi en faveur en Amérique que la cutiréaction.

En France même, quelques auteurs, en particulier Ch. Richet fils, au retour d'Amérique, se sont fait les défenseurs de l'intradermo-réaction. On a soutenu qu'elle donnait un pourcentage de réactions positives plus grand que la cutiréaction; en d'autres termes qu'elle était plus sensible. En réalité, elle ne paraît plus sensible que parce qu'elle introduit dans l'organisme en bien plus grande quantité l'antigène, et c'est également cette raison qui doit faire réprouver systématiquement son emploi. En effet, ce que nous savons des hypersensibilités, doit nous engager à être extrêmement prudents dans l'introduction d'antigène dans l'organisme. Des accidents généraux apparaissent quelquefois, et peuvent même devenir impressionnants, il en résulte donc que ne sachant pas comment un sujet peut réagir à un antigène quelconque, on ne saurait lui faire courir le risque d'une réaction brutale et d'accidents graves, aussi Pasteur Vallery-Radot, montrant le danger des injections intradermiques d'antigène, est-il d'avis que c'est la méthode des cutiréactions qu'il faut toujours employer.

D'ailleurs, la méthode des cutiréactions peut elle-même donner des réactions générales : crise hémoclasique et phénomènes identiques à ceux que pro-

voque d'habitude l'antigène. Rappelons l'observation de Pasteur Vallery-Radot et Haguenau où les auteurs, dans un cas d'asthme équin, virent après la cutiréaction aux crins de cheval, une crise hémoclasique et une crise asthmaticque.

Voici quelques autres exemples :

*Observations rapportées par MM. Jacquelin
et Ch. Richet Fils.*

I. — Chez une malade atteinte d'urticaire au poisson, on fait une cutiréaction au merlan cru, puis à la salade cuite. On constate l'apparition d'une légère poussée d'urticaire.

II. — Chez une malade atteinte d'œdème de Quincke à la viande, on fait des cutiréactions à diverses albumines. 16 heures après apparaissent œdème et urticaire.

III. — Chez un malade atteint de diarrhée aux haricots, une cutiréaction aux haricots provoque 5 ou 6 heures après une débâcle séreuse.

Observation rapportée par MM. Roch et Schiff.

C'est une malade atteinte d'asthme aux pommes de terre. On lui fait une cutiréaction à la pomme de terre; cette cutiréaction est négative, mais provoque une crise d'asthme.

Voici une observation personnelle.

*M. J..., 32 ans (malade suivi avec M. Pasteur
Vallery-Radot).*

C'est un malade qui se plaint de crises d'asthme irrégulières.

D'autre part, chez lui les œufs déterminent de l'œdème de la face, de l'enflure des lèvres, de la salivation, du coryza et en même temps de la diarrhée.

Il est à remarquer qu'ils ne provoquent jamais d'urticaire ni de crises d'asthme.

On lui fait une série de cutiréactions avec les résultats suivants :

+++ Œuf entier.

+ Pomme de terre, laine de mouton.

(+) Veau, lactalbumine.

— Froment.

Vingt minutes après la cutiréaction à l'œuf, éruption d'urticaire sur l'abdomen.

Le traitement par la peptone de Witte préprandiale, la belladone, donne de bons résultats.

Cette observation se distingue des observations habituelles en ce que la cutiréaction a provoqué une crise d'urticaire à distance au lieu de provoquer les troubles dont se plaint habituellement le malade.

Dans tous ces cas, on remarquera que les accidents ont été bénins.

Dans une observation rapportée par Pasteur Valéry-Radot et Blamoutier, la cutiréaction a provoqué des accidents sérieux.

Il s'agit d'un homme qui est pris de violentes crises d'asthme chaque fois qu'il respire, dans une usine où il travaille, de la poudre de chloroplatinite de potassium. Une cutiréaction pratiquée avec du chloroplatinite de K. très dilué est très fortement positive. Mais une cuti-

réaction pratiquée avec le chloroplatine à l'état pur provoque des phénomènes dramatiques : nausées, vertiges, angoisse, sensation de mort imminente, dyspnée d'une intensité extrême, cyanose, pouls imperceptible, sueurs profuses, horripilation généralisée.

Traité énergiquement, en une heure, tout était rentré dans l'ordre.

On ne saurait donc être assez prudent quand on introduit dans l'organisme l'antigène auquel est sensible le sujet.

Une question se pose : Comment faut-il diriger la recherche des cutiréactions quand on ne connaît pas l'antigène en cause dans un cas d'hypersensibilité?

En Amérique, on se contente souvent, dans les cas d'hypersensibilité alimentaire, de pratiquer des cutiréactions en série avec la plupart des protéines qui peuvent entrer dans l'alimentation, et comme il peut y avoir en même temps des hypersensibilités d'origine aérienne, on en fait autant avec quelques antigènes aériens.

Dans les cas où la voie d'introduction de l'antigène est inconnue on pratique systématiquement jusqu'à 200 cutiréactions pour déceler l'antigène en cause.

Quelques auteurs ont proposé de simplifier cette technique en ayant recours à des antigènes polyvalents, c'est-à-dire contenant des mélanges d'extraits de différentes protéines. Une réaction ayant été obtenue avec l'un de ces mélanges, on fait ensuite des cutiréactions avec chacun des éléments de ce mélange

pour découvrir lequel est en cause. Cette technique donne habituellement de bons résultats.

Cependant, dans certains cas d'ailleurs rares, une réaction peut être négative avec deux protéines mélangées, et positive au contraire avec l'une d'elle isolée (l'observation déjà citée de Pasteur Vallery-Radot et Barrieu nous fournit un exemple de ce fait).

De façon analogue, lorsqu'on a obtenu une réaction positive avec un élément déterminé comme le froment, mais de composition complexe, il peut être intéressant de déterminer s'il existe une sensibilisation plus limitée (protéose, gliadine, gluténine, leucosine, globuline).

En France où l'on est moins prodigue de cutiréactions, on préfère orienter surtout le sens des recherches par l'interrogatoire. S'il s'agit d'une hypersensibilité à un ou deux produits seulement et d'un usage non courant, un petit nombre de cutiréactions suffiront. S'il s'agit d'une hypersensibilité de groupe à des produits d'un usage quotidien, l'interrogatoire ne renseignera pas beaucoup; c'est alors qu'on pratiquera systématiquement les cutiréactions aux antigènes les plus courants, ou qu'au besoin on emploiera les antigènes polyvalents.

Mais deux causes principales d'erreur viennent troubler les résultats que peuvent donner les réactions cutanées (quelque soit d'ailleurs la méthode employée) :

1° Le sujet est bien hypersensible à une substance donnée, mais la cutiréaction est négative.

C'est un fait très fréquent dans l'hypersensibilité alimentaire.

En réalité, si on trouve fréquemment une cutiréaction positive dans les cas où la spécificité de la réaction clinique est nette, il en va tout autrement dans les cas, d'ailleurs les plus fréquents, où l'apparition des troubles est retardée et la spécificité très discutable (puisque l'on admet que dans ces cas, en réalité, l'organisme est hypersensible non pas à l'aliment en nature, mais à un produit banal de la désintégration des protéines par les sucs digestifs ou même par des bactéries protéolytiques. A ce propos de nombreux auteurs ont insisté sur l'importance de l'histamine : « Presque tout le monde a une cutiréaction positive à l'histamine », dit Ramirez).

D'autre part, rien n'empêche de supposer que chez certains malades les anticorps restent localisés à la muqueuse digestive, sans qu'ils existent dans le revêtement cutané.

Les chances de cutiréactions positives seraient donc les plus grandes lorsqu'il existe une réaction comportant des signes généraux, ou des réactions à distance, et lorsque la sensibilité se manifeste pour le produit tel qu'il est absorbé, c'est-à-dire sous sa forme naturelle.

2° Le sujet présente une cutiréaction nettement positive à un produit qu'il absorbe par ailleurs sans en ressentir aucun trouble.

A ce sujet les Américains donnent une explication :

Bien que la réaction soit positive lorsque (comme cela se passe au niveau d'une scarification) l'organisme entre en contact avec une quantité relativement grande d'antigène concentré, peut-être dans les circonstances habituelles l'organisme n'entre-t-il en contact avec cet antigène que lorsque celui-ci est en quantité très minime? ou bien le sujet n'est-il pas sensible à la substance sous la forme où elle est ingérée?

Mais l'explication la plus rationnelle est, nous semble-t-il, celle que donne Pasteur Valléry-Radot : Pour qu'il y ait des phénomènes cliniques par hypersensibilité, si le conflit anticorps antigène est nécessaire, il n'est pas seul nécessaire. Ce conflit n'est en effet qu'un maillon d'une chaîne; le *conflit antigène anticorps* provoque une *crise humorale* dans un organisme en état d'*équilibre colloïdal instable*, crise qui aboutit à une *perturbation vagosympathique* sous la dépendance de laquelle se trouvent les phénomènes morbides. Qu'un des maillons de cette chaîne vienne à manquer, aucun phénomène clinique ne se produira. On conçoit ainsi facilement qu'un sujet puisse posséder des anticorps pour un antigène donné (ce qui permet à la cutiréaction et même aussi à l'épreuve de Prausnitz-Küstner d'être positives) et ne présenter aucun trouble lorsqu'il absorbera l'antigène en question. C'est ce qui peut se produire si ses colloïdes particulièrement stables le préservent d'une crise humorale, ou si son équilibre vagosympathique très stable aussi, le met à l'abri de toute perturbation de son système nerveux végétatif.

Nous voyons donc quelles sont les causes d'erreur de la cutiréaction, et si l'on doit faire le diagnostic d'hypersensibilité malgré une cutiréaction négative, on doit quelquefois ne pas le poser de façon absolue malgré une cutiréaction positive.

L'ÉPREUVE DU RÉGIME

Elle constitue en réalité le seul critérium *absolu* de l'hypersensibilité. Au point de vue théorique elle est parfaite : si on supprime un aliment déterminé, les troubles disparaissent ; si on le réintroduit dans le régime, les troubles réapparaissent. Cette épreuve suivie de la contre-épreuve possède une signification absolue, à elle seule elle est suffisante et souvent nécessaire pour affirmer l'hypersensibilité.

Nous ne parlerons pas ici des cas simples où l'aliment en cause est soupçonné par la clinique, confirmé par la cutiréaction, et où on demande uniquement à l'épreuve diététique une certitude de plus. Dans ces cas la suppression de l'aliment et sa réintroduction dans le régime sont très faciles. Nous avons surtout en vue l'épreuve de régime telle qu'elle est employée en Amérique, c'est-à-dire considérée comme moyen unique de diagnostic, chez un malade dont on n'arrive pas à préciser la sensibilité et dont toutes les cutiréactions sont restées négatives.

Cette épreuve du régime selon les conceptions américaines a été bien exposée en France par Ch. Richet fils.

On réalise alors cette épreuve de deux façons :

1) Chez un malade floride et parfaitement résistant, on institue la cure de jeûne. Jeûne complet à l'eau sucrée, en général, et pendant quarante-huit heures. On considère alors que si les troubles ont disparu, c'est qu'ils devaient être attribués à une hypersensibilité d'origine digestive. On rétablit alors l'alimentation normale en procédant aliment par aliment; et en ne donnant un aliment que lorsque l'aliment précédent a été absorbé pendant quarante-huit heures et n'a donné aucun trouble. Naturellement on n'emploie que des aliments simples. On arrive ainsi à déterminer l'aliment nocif.

2) Chez un malade fatigué, amaigri, on n'utilisera pas l'épreuve du jeûne. On laissera au malade un régime suffisamment abondant, mais ne contenant que quelques aliments simples, et qu'on changera entièrement tous les deux jours. Un bilan est établi, et en trois à quatre semaines on arrive à déceler l'aliment nocif.

Malheureusement, du point de vue pratique, les défauts de cette méthode sont nombreux.

D'abord elle ne conduit pas infailliblement au résultat cherché. S'il s'agit en effet de sensibilités multiples ou de sensibilités à des produits de la digestion communs à beaucoup d'aliments, la cure de jeûne aura bien supprimé les symptômes cliniques, les produits nocifs n'en seront pas plus faciles à déterminer. Ensuite la suppression totale d'un aliment nocif

même s'il est seul en cause, n'amène pas toujours la disparition complète des symptômes cliniques, mais seulement l'amélioration marquée si le « degré d'imprégnation » est très grand (c'est-à-dire probablement, en réalité, si aux troubles d'origine spécifique s'est ajouté un élément d'origine banale).

Enfin il s'agit là d'épreuves très longues (4 semaines) interrompant à peu près complètement le malade dans ses occupations, et de ce fait très difficiles à faire accepter; d'autant plus qu'on n'est pas toujours sûr d'obtenir un résultat probant.

On voit donc que, si lorsqu'elle est positive l'épreuve du régime a une valeur absolue, négative elle a beaucoup moins de valeur et employée comme unique moyen de diagnostic, elle a de gros inconvénients.

Si on l'emploie concurremment avec les épreuves cutanées, on met de son côté le plus grand nombre de chances d'arriver à un résultat précis dans le moins de temps possible. Enfin on se souviendra que si les deux méthodes cutanée et diététique paraissent en contradiction, *c'est l'épreuve du régime qui est le critérium définitif de l'hypersensibilité gastro-intestinale.*

4^e PARTIE

CHAPITRE PREMIER

Anaphylaxie digestive expérimentale

L'anaphylaxie digestive a été réalisée pour la première fois en 1906 par Rosenau et Anderson.

Ces auteurs faisaient ingérer à des cobayes du sérum de cheval mélangé à leur nourriture ordinaire. L'injection déchainante pratiquée par la voie parentérale donne, sur 9 cobayes préparés, 1 mort, 7 malades, 1 résultat négatif.

La viande de cheval fournit un résultat peu concluant.

Besredka, en 1909, aboutit à un échec presque complet. La même année Nobécourt obtient l'anaphylaxie au blanc d'œuf chez le lapin.

Ch. Richet, en 1911, utilisant la crêpitine, réalise avec elle la sensibilisation par voie entérale ; mais avec des aliments normaux il n'obtient aucun résultat positif. Au même moment Arthus et Besredka n'obtiennent que des résultats négatifs.

Laroche, Ch. Richet fils et Saint-Girons, en 1912, obtiennent des succès en employant une bouillie de pain et de lait. A la même époque, en Amérique, Wells et Osborne réalisent l'anaphylaxie alimentaire avec des protéines végétales. Au Congrès de Paris de 1912 Laroche, Ch. Richet fils annoncent qu'ils ont réalisé l'anaphylaxie aux œufs chez le cobaye à condition d'en faire absorber une grande quantité. Ils s'aperçoivent d'autre part que l'ingestion peu prolongée détermine l'anaphylaxie et prolongée l'immunité.

Il est à remarquer que dans toutes ces expériences la sensibilisation seule est réalisée par voie entérale, le choc est toujours déchaîné par voie parentérale.

Seul Richet a obtenu le déchaînement par voie entérale, mais il a employé la crépitine, c'est-à-dire un produit non utilisable dans l'alimentation normale. Avec des aliments normaux il échoue.

D'ailleurs, dans l'ensemble, les résultats obtenus sont assez inconstants. Ou bien on emploie des artifices pour triompher de la barrière intestinale (purgatifs, ingestion alimentaire en excès, injection directe dans l'intestin après laparotomie), tous artifices qui irritent la muqueuse, ou tout au moins éloignent les conditions de l'expérience des conditions physiologiques.

C'est seulement en 1923 que Arloing, Langeron et Spassitch, reprenant la question avec une technique entièrement nouvelle, réalisent l'anaphylaxie alimentaire expérimentale dans des conditions qui se rap-

prochent autant que possible des conditions de la clinique.

Les auteurs utilisent en effet l'action (presque physiologique) décapante de la bile hétérogène sur la muqueuse intestinale (Besredka) à l'imitation de Makarof qui, le premier, se servit de ce procédé pour sensibiliser l'animal avec succès.

Ils essayent d'abord la technique suivante : par une sonde molle, introduction dans l'estomac du cobaye d'un mélange bile (1-2 cmc.) sérum de cheval (1 cc.) comme ingestion préparante. Douze jours après on introduit les mêmes liquides comme anti gènes déchainants.

Mais les éraillures des voies digestives supérieures par la sonde offrent une possibilité de cause d'erreur. Les auteurs préfèrent alors employer un mélange son-bile-sérum.

C'est avec ce mélange (tous les détails de technique sont exposés dans la thèse de Spassitch) qu'ils réalisent successivement.

a) La sensibilisation et le choc par voie entérale (après 6 à 8 jours de nourriture par mélange son-sérum-bile, alimentation habituelle, puis jeûne de 24 heures, enfin 12 jours après la sensibilisation, régime déchainant son-sérum-bile).

b) la sensibilisation par voie parentérale, le choc par ingestion entérale,

c) la sensibilisation par voie entérale, le choc par injection parentérale.

Les conclusions des auteurs peuvent être ainsi résumées :

- 1) constance de la sensibilisation entérale.
- 2) constance du choc entéral.
- 3) certains caractères du choc sont à noter :

Son apparition est retardée, mais sa durée est longue. Il subit une recrudescence à chaque nouvelle ingestion.

La symptomatologie est généralement atténuée, le signe le plus important est le prurit.

On n'observe jamais ni crises convulsives, ni mort.

Le choc est plus marqué si les deux interventions préparante et déclainante, sont faites par la voie entérale, moins marqué si les voies sont différentes.

En utilisant la même technique, les auteurs sont arrivés à réaliser un choc protéique direct par la voie digestive en dehors de la sensibilisation anaphylactique.

1° des cobayes alimentés avec leur nourriture habituelle mais contenant de la bile ne présentent aucun symptôme (absence de prurit).

Le neuvième jour, on leur donne un repas contenant sérum + bile; ils présentent des symptômes analogues à ceux de l'anaphylaxie digestive.

C'est donc un choc primaire après fragilisation de la paroi intestinale par la bile, et les auteurs insistent sur l'importance de cette fragilisation.

2° des cobayes, choqués dans les conditions précédentes, font de nouveau à chaque repas additionné de bile + sérum un choc identique au premier.

D'autre part, si le choc initial est faible, le second est plus fort, puis l'intensité des suivants diminue, comme si la muqueuse s'entraînait à résister à la fragilisation et au passage de l'albumine hétérogène.

Poursuivant avec la même technique la série de leurs expériences ils ont abouti aux résultats suivants :

A) en utilisant des protéines animales.

1° les protéines alimentaires sensibilisantes sont multiples ;

2° les différents produits utilisés sont de valeur inégale du point de vue anaphylaxie, et on peut obtenir dans l'ordre décroissant, avec écrevisse, caséine, sérum de cheval, blanc d'œuf des chocs violents; avec porc et bœuf des chocs moyens; avec raie, moule et perche des chocs faibles et d'intensité variable (contrairement à ce qu'on aurait pu attendre).

3° Dans l'intensité du choc, la substance déchaînante est prépondérante sur la substance sensibilisante ainsi que le montre l'existence des chocs croisés.

Par exemple, sur un cobaye sensibilisé à la moule, si on utilise l'écrevisse comme substance déchaînante, on obtient un choc violent. Au contraire, un cobaye sensibilisé à l'écrevisse et déchaîné par l'extrait de moule, fera un choc faible.

4° De ces derniers faits on peut conclure à l'absence habituelle de spécificité étroite dans l'anaphylaxie digestive, puisque chocs homologues et hétérologues sont également possibles.

b) *en utilisant des produits de digestion des légumineuses.*

Ces produits se sont montrés d'un pouvoir anaphylactisant faible.

Cependant, quoique les symptômes (agitation, frémissement musculaire, prurit) aient été faibles, ils n'en étaient pas moins nets.

Donc des substances faisant partie de l'alimentation habituelle du cobaye peuvent donner un tableau atténué de choc.

c) *en utilisant des mélanges de diverses peptones animales.*

Ces mélanges sont doués d'un pouvoir sensibilisant et choquant inférieur à celui des peptones les plus actives contenues dans le mélange supérieur à celui des peptones les moins actives.

d) *en utilisant des substances non protéiques.*

Le *glucose* est entièrement dépourvu de propriétés anaphylactisantes ainsi que de pouvoir immédiatement toxique. Il n'a donné que des échecs.

La *quinine* s'est montrée très active dans le choc de première ingestion après perméabilisation intestinale par la bile. De ce point de vue, son activité est supérieure à celle des autres substances étudiées. Par contre, elle est presque impuissante à créer l'hyper-sensibilité secondaire, ou à déclencher un choc chez des cobayes sensibilisés.

L'*huile d'olive* jouit d'un pouvoir sensibilisant et choquant moyen.

L'*antipyrine* est un peu plus active.

Les qualités sensibilisantes et déchaînantes de ces deux corps sont comparables à celles des substances protéiques.

Certains corps non protéiques, tout comme des substances albuminoïdes, sont donc capables de réaliser par la voie digestive un choc de première ingestion et un choc anaphylactique.

La symptomatologie dans les deux cas est identique : prurit, dyspnée, secousses musculaires abdominales et diaphragmatiques, mictions, défécations, mise en boule et hérissément.

On voit que dans ces expériences sur le cobaye, les résultats obtenus sont identiques à ceux que donne l'observation clinique chez l'homme.

En particulier, il faut insister :

1° sur les caractères du choc, dont l'apparition est retardée et la durée longue, subissant une recrudescence à chaque nouvelle ingestion;

2° sur l'existence des chocs croisés et l'absence de spécificité *étroite* dans l'anaphylaxie digestive;

3° la possibilité d'obtenir un choc avec les produits habituels de l'alimentation de l'animal (albumines végétales) ;

4° l'action moyenne des mélanges de peptones;

5° la possibilité d'obtenir un choc avec des substances non protéiques ;

6° enfin il faut faire une place à part à la possibilité de réaliser par la voie entérale un choc protéique direct.

CHAPITRE II

Pathogénie

Les phénomènes d'anaphylaxie alimentaire ne sont pas dus uniquement, ainsi qu'on l'a cru longtemps, au passage des hétéro-albumines dans le sang.

Comme nous l'avons vu à propos des troubles digestifs par hypersensibilité, il existe aussi une réaction locale, qui dans certains cas peut être prédominante, de telle façon que la réaction générale passe inaperçue.

Donc, dans la pathogénie des phénomènes d'anaphylaxie digestive, il faut distinguer et étudier séparément :

1° Les phénomènes dus au passage des hétéro-albumines dans le sang.

[Précisons ici qu'on ne peut dire hypersensibilité simplement parce qu'il y a passage des hétéro-albumines dans le sang. Il faut encore que ces albumines introduites dans le milieu intérieur y rencontrent des anticorps. Sinon il y a seulement un phénomène analogue au choc peptonique, c'est-à-dire à un choc par première injection, impossible d'ailleurs à différencier par ses symptômes d'un choc anaphylactique.]

2° Les phénomènes dus à des hypersensibilités locales.

I. — *Comment expliquer le passage des albumines dans le sang ?*

Les observations cliniques permettent de soupçonner les raisons du passage des albumines étrangères à travers la muqueuse; il s'agirait d'une muqueuse malade qui se défend mal. Les expériences multiples qui ont réalisé l'anaphylaxie digestive confirment les faits cliniques. Enfin un certain nombre d'expériences ont montré le rôle des sécrétions digestives et leur pouvoir anti-anaphylactisant.

Sans qu'on retrouve toujours dans une observation d'anaphylaxie digestive l'existence de troubles gastro-intestinaux aigus à l'origine des phénomènes d'hypersensibilité, leur fréquence est tout de même assez grande pour qu'on puisse les considérer comme un des facteurs les plus importants de la maladie. Souvent, en effet, de lui-même, le malade a remarqué que c'est après avoir absorbé tel aliment (huîtres par exemple) en quantité immodérée qu'il a présenté des signes d'« indigestion » banale, avec diarrhée, nausées, malaise général. Au bout de peu de temps tout rentre dans l'ordre. Et c'est seulement, en mangeant de nouveau des huîtres quelques semaines après, que pour une quantité très minime, le malade s'aperçoit qu'il présente des phénomènes analogues (réaction

gastro-intestinale) ou homologues (urticaire, migraine, asthme).

Si cette première ingestion accompagnée de troubles digestifs, représente évidemment l'injection préparante, il n'en est pas moins vrai qu'elle ne peut représenter celle-ci qu'à condition de provoquer un état de moindre résistance de la barrière gastro-intestinale, état qu'il est logique de soupçonner lorsqu'existent des signes gastro-intestinaux tels que diarrhée et vomissement.

Mais le premier passage de l'albumine entraînée dans le sang peut se produire de façon un peu différente.

Il s'agit des cas où la lésion indispensable de la muqueuse n'est pas provoquée par l'ingestion en quantité exagérée de l'antigène en cause, mais par une atteinte antérieure. Ce sont les cas où un sujet prédisposé (ne l'oublions pas) ingère une substance susceptible de devenir antigène, alors que la barrière intestinale est en état de moindre résistance, soit parce qu'elle est irritée (après ingestion immodérée d'alcool par exemple) ou enflammée (gastrite, entérite) ou même parce qu'elle a été lésée par un ulcus ou une intervention chirurgicale (mais ici il se produit en réalité un passage direct de l'antigène dans le sang, et non un passage à travers une muqueuse en état de moindre résistance). Nous avons un exemple du premier de ces cas (irritation) dans l'observation suivante recueillie dans le service de M. Pasteur Vallery-Radot, et déjà publiée dans la thèse de Grognot.

Nous la reproduisons en insistant surtout sur le point qui nous intéresse ici.

M^{lle} N..., 15 ans et demi, depuis trois mois souffre d'un œdème de la face survenant irrégulièrement toutes les semaines ou tous les quinze jours. Cet œdème débute le matin, sans cause apparente, atteint les lèvres, surtout la supérieure, ou les pommettes, les paupières; il ne s'accompagne pas de prurit, et il dure quelques heures.

L'année précédente elle avait eu une grande crise d'urticaire à la suite de l'ingestion d'un repas comprenant poisson, porc, et *moutarde*.

Mise à la peptalmine (une heure avant le repas) elle n'a plus d'œdème ni d'urticaire.

Si on supprime la peptalmine, la moutarde lui donne chaque fois de l'urticaire.

On fait alors les expériences suivantes :

A trois reprises, après l'absorption de peptalmine (une heure avant le repas), on fait prendre à la malade une demi-cuillerée de moutarde dans son repas. Aucun trouble, alors que sans peptalmine, elle a une éruption d'urticaire au bout de deux heures.

A trois reprises on lui fait ingérer une quantité très petite de moutarde avant le repas contenant de la moutarde. Elle fait une crise d'œdème comme d'habitude.

Ainsi la peptalmine empêche la crise de se produire, la skeptophylaxie spécifique n'empêche rien; ce n'est donc pas la moutarde qui déclanche la crise, mais les albumines banales, quand la muqueuse est préparée par un irritant.

D'ailleurs la cutiréaction à la moutarde est négative.

Dans la suite, de très bons résultats sont obtenus par l'abstention de tout irritant.

On peut tirer des notions précédentes les conséquences pratiques suivantes.

Puisque la sensibilisation se produit surtout chez des gens héréditairement prédisposés, et que les premiers symptômes se manifestent souvent pendant une atteinte gastro-intestinale, « on traitera pendant ces périodes un enfant de famille allergique avec des précautions particulières, on ne lui donnera aucun aliment pouvant devenir un antigène : au besoin, on lui donnera seulement du thé pendant quelques jours. On agira de même dans des cas légers qu'il ne faudrait pas prendre au sérieux chez des enfants normaux » (Storm van Leeuwen). Puisque, d'autre part, les produits irritants ont le rôle que nous avons signalé, les sujets d'hérédité allergique se trouveront bien de s'abstenir systématiquement des substances telles que alcool, condiments.

Les expériences pratiquées en vue de sensibiliser des animaux par la voie digestive viennent entièrement confirmer les résultats de la clinique.

En effet, dans les expériences les plus anciennes, on a toujours remarqué qu'il était nécessaire, pour obtenir des résultats positifs, d'employer des doses considérables d'antigène. D'autre part, on a toujours utilisé des substances albuminoïdes (sérum, ovalbumine) qui, introduites en grande quantité dans le régime d'un animal herbivore (lapin, cobaye) ne

peuvent manquer de provoquer des troubles fonctionnels de la muqueuse intestinale.

Les expériences de Arloing, Langeron et Spassitch montrent que c'est l'état de perméabilité de la muqueuse intestinale qui est le fait primordial, puisqu'après décapage de cette muqueuse par la bile, on peut non seulement sensibiliser mais obtenir un choc protéique par première ingestion.

De l'ensemble de ces expériences on peut conclure qu'il suffit, pour que se produise le passage des albumines étrangères, que la muqueuse soit modifiée soit par un état d'irritation (substance étrangère, ou excès alimentaire), soit simplement par le décapage par la bile dont Besredka a expliqué le premier l'action.

Les expériences d'Arloing et Langeron nous montrent le second cas (décapage par la bile).

Nous avons un exemple du premier cas (irritation) dans les expériences de Lambert, Mammoser et Boyd, qui étudient l'influence d'agents chimiques variés sur le passage de l'histamine (prise comme exemple) à travers la muqueuse intestinale.

Ils trouvent en effet que l'histamine introduite directement dans le duodénum ne donne aucune chute de pression chez le chien, mais si on introduit quelques minutes auparavant du chloroforme, de l'acide chlorhydrique, ou de l'alcool éthylique, on observe une chute de pression typique. Koessler et Hanke avaient trouvé que l'histamine disparaît de l'intestin du chien normal à une vitesse qui serait

suffisante, si elle passait intacte dans la circulation, pour produire des effets notables ; ils concluaient qu' « elle est rendue inerte au point de vue pharmacologique par son passage à travers la barrière intestinale ». Il semble donc probable que le chloroforme, l'alcool agissent en s'opposant à ce processus de défense, plutôt qu'en facilitant directement l'absorption de l'histamine.

Une autre explication de cette perméabilité exagérée de la muqueuse a été proposée par certains auteurs et surtout par l'école italienne. Elle est basée sur l'existence de lésions de l'estomac, de l'intestin grêle que l'on constate chez les animaux morts après parathyroïdectomie (Carlson 1912). Spadolini fait des observations similaires, et suppose que dans ces conditions il y a accroissement de la perméabilité de la muqueuse intestinale. Il pense que le syndrome consécutif à l'insuffisance parathyroïdienne peut être dû, au moins en partie, à l'accroissement de l'absorption des substances toxiques produites par des bactéries protéolytiques.

Condorelli aussi trouve des lésions de la muqueuse intestinale après ablation des parathyroïdes, bien qu'il ne s'accorde pas avec Spadolini sur leur signification.

Albi et Boyd ont étudié récemment l'absorption de l'histamine par l'intestin du chien parathyroïdectomisé. Ils prennent comme substance d'étude l'hista-

mine, parce qu'elle est produite par des bactéries protéolytiques dans l'intestin, et parce que ses propriétés toxiques sont bien connues. Ils supposent que puisque des agents chimiques relativement peu violents rendent la muqueuse perméable à l'histamine (expériences de Lambert, Mammoser, Boyd), il est possible qu'aux lésions décrites au niveau de la muqueuse intestinale, à la suite de l'ablation des parathyroïdes, corresponde une augmentation de la perméabilité de la muqueuse.

Ils font l'expérience suivante :

Huit chiens, six à huit jours après ablation des glandes thyroïde et parathyroïde, serviront de sujets d'expérience. Tous font de la tétanie.

On introduit par une sonde l'histamine dans le duodénum. Aucune chute de pression.

Ce sont exactement les résultats que Koessler et Hanke obtiennent avec des chiens normaux.

Albi et Boyd concluent de leurs expériences que l'absence de parathyroïdes ne facilite pas l'absorption d'une substance spécifique quelconque au niveau de l'intestin.

Il est donc bien difficile de penser qu'une insuffisance parathyroïdienne clinique puisse provoquer une exagération de la perméabilité de la muqueuse intestinale.

On a longtemps attribué cette propriété que possède la muqueuse intestinale de se défendre contre la

pénétration d'une albumine étrangère, à l'action des sucs digestifs.

Les expériences de Lesné et Dreyfus, de Carnot et Slavu sont classiques.

Les premiers ont montré :

1° que l'injection d'albumine d'œuf dans l'estomac et dans l'intestin grêle ne donne pas lieu à l'anaphylaxie, contrairement à ce qui se passe quand l'introduction a lieu dans le gros intestin;

2° que l'absence d'anaphylaxie après injection dans les segments supérieurs du tube digestif est due aux ferments qui font subir des transformations aux albumines, puisque cette atténuation est réalisable *in vitro* en mettant à l'étuve un mélange ovalbumine-pepsine-pancréatine ;

3° que les toxalbumines (actino-congestine) n'obéissent pas à ces lois et sont incomplètement transformées par les ferments digestifs.

Carnot et Slavu ont constaté que l'acide chlorhydrique atténuait le pouvoir anaphylactique de certaines albumines, mais que d'autres étaient plus résistantes.

Nathan a signalé l'existence d'une anaphylaxie par insuffisance pancréatique.

Ces expériences montrent un certain pouvoir anti-anaphylactique des sucs digestifs, mais un pouvoir indirect. C'est-à-dire qu'une protéine dissociée en ses éléments plus simples (rarement peptone, peut-être polypeptides, mais certainement acides aminés) perd

de ce fait son pouvoir anaphylactisant, et il est évident qu'une albumine sera d'autant moins anaphylactisante que des sucs digestifs plus puissants permettront d'en pousser plus loin la désintégration.

Les expériences pratiquées avec les produits de la digestion des protéines ont donné des résultats assez contradictoires.

Zunz, expérimentant avec 4 albumines séparées par Pick, a vu que 3 étaient préparantes et 2 déchaînantes.

Abderhalden et Koempf, opérant avec des polypeptides de synthèse, mais déjà très complexes, n'ont pas pu réaliser d'anaphylaxie.

V. de Wael reconnaît un rôle aux acides aminés.

Arloing et Langeron, étudiant récemment (1925) les variations du pouvoir anaphylactique de certaines substances protéiques, suivant les stades de leur digestion artificielle, arrivent aux conclusions suivantes :

1) L'activité anaphylactisante maximum d'une substance protéique est en rapport avec un stade optimum de digestion de cette substance.

2) Il n'y a pas de parallélisme absolu entre l'activité sensibilisante et l'activité déchaînante d'un même produit arrivé au même stade digestif. Les pouvoirs sensibilisants et les pouvoirs choquants ne sont pas réductibles à la même propriété.

3) D'une façon générale, une protéine donnée est plus sensibilisante à l'état originel, ou à un stade de

digestion peu avancée, plus déchainante quand la digestion a été poussée plus loin.

De ces recherches, il nous semble qu'il faut tirer des conclusions éclectiques : le rôle de la barrière intestinale comme celui des ferments digestifs doivent être admis dans la pathogénie de l'anaphylaxie digestive.

L'un ou l'autre de ces deux facteurs, parfois sans doute les deux ensemble, peuvent agir.

II. — *Quel rôle joue l'hypersensibilité locale dans la pathogénie de l'anaphylaxie alimentaire ?*

Nous avons déjà cité quelques exemples cliniques d'hypersensibilité locale. Comment douter que si le contact d'un aliment produit œdème et desquamation au niveau des muqueuses bucales, les mêmes phénomènes ne puissent se reproduire au niveau de la muqueuse gastro-intestinale (avec cette seule aggravation qu'il s'agit alors d'une muqueuse plus fragile et plus vascularisée) ? Il faut insister ici sur l'observation de M^{lle} R... que nous avons rapportée au chapitre des réactions cutanées, où l'on voit bien que le contact avec l'antigène donne une réaction différente suivant la voie par laquelle cet antigène pénètre dans l'organisme (alors que bien souvent, quelle que soit la voie de pénétration, un antigène identique donne toujours une crise identique). Ici l'odeur de l'œuf respiré donne de l'asthme; son contact avec la peau, de l'œdème; avec l'œil, de la conjonctivite; ingéré à l'état de traces

il provoque une crise de diarrhée. On voit donc ici que les anticorps étant présents partout, le conflit se produit au lieu même du contact.

Les arguments expérimentaux confirment également l'existence d'une hypersensibilité au niveau de l'intestin.

La méthode de Dale met en évidence cette hypersensibilité locale. Rappelons que cette méthode consiste à sensibiliser un cobaye femelle, à plonger un fragment de corne utérine de ce cobaye dans une solution qui lui permette la survie ainsi isolée (par ex. liq. de Locke) et à étudier les contractions du muscle utérin par inscription graphique. Dale constata que la présence de l'antigène dans le liquide de Locke exagérât manifestement l'intensité des contractions obtenues.

Depuis, de nombreuses expériences ont été faites en utilisant cette technique, et récemment Kendall et Bishop l'ont appliquée à l'étude du muscle intestinal.

Ces auteurs ont étudié comparativement chez le cobaye l'effet de l'histamine de la formaldéhyde et de l'anaphylaxie sur la réponse du muscle intestinal isolé, à une excitation électrique.

Ils ont procédé par contact du liquide avec la face séreuse de l'intestin, puis par contact du liquide avec la face muqueuse.

Nous n'entrerons pas dans les détails de technique qui sont exposés tout au long dans leur article. Nous citerons seulement les conclusions qui sont entièrement d'accord avec ce qu'on pouvait attendre.

1) en mettant les différents produits en expérience en contact avec la face séreuse de l'intestin, on constate que l'histamine accroît l'intensité des réponses; la formaline les atténue.

Une protéine agissant sur un fragment d'intestin provenant d'un animal sensibilisé à cette protéine agit comme l'histamine.

2) si les produits en expérience sont en contact avec la face muqueuse de l'intestin :

On constate d'abord que l'irrigation réalisée avec la solution de Tyrode abolit les contractions intestinales rythmiques (et simplement par distension mécanique).

L'addition d'histamine à la solution provoque la reprise des contractions péristaltiques, et exagère la réponse à l'excitation électrique.

L'addition de formaline arrête les contractions et relâche le muscle.

L'addition d'une protéine à condition qu'elle agisse sur une portion d'intestin provenant d'un animal sensibilisé à cette protéine, produit le même effet que l'histamine.

Nous pouvons maintenant tirer les conséquences de ces faits et de ces expériences :

La présence des anticorps au niveau de l'intestin est parfaitement démontrée par les expériences de Kendall et Bishop.

Il est donc probable que dans la pathogénie de l'anaphylaxie alimentaire peut intervenir un conflit antigène-anticorps au niveau de la muqueuse diges-

tive. Dans ce cas, point n'est besoin de faire intervenir une autre pathogénie.

On est donc amené à considérer que l'anaphylaxie alimentaire est tantôt sous la dépendance d'un processus de moindre résistance de la muqueuse, ou de digestion incomplète des protéines, tantôt sous la dépendance d'un conflit local antigène-anticorps.

RÔLE DU FOIE

Le rôle du foie, considérable dans l'anaphylaxie en général (mais dont le mécanisme est discuté) est encore plus complexe dans l'anaphylaxie digestive.

Ici, en effet, le foie se trouve immédiatement sur le trajet des albumines étrangères qui ont pu traverser la barrière intestinale, et si son fonctionnement est parfait, les empêchera de passer dans la circulation générale. C'est ce que Widai et Abrami ont appelé « la fonction protéopexique du foie », et c'est sur elle qu'ils ont basé leur épreuve de l'« hémoclasie digestive » destinée à apprécier l'insuffisance hépatique.

De plus, le foie sécrète la bile qui joue un rôle capital dans la digestion, comme l'a montré Hédon, puis Brulé. Le foie intervient donc comme glande digestive, et comme facteur de cette insuffisance digestive si importante dans le mécanisme de l'anaphylaxie digestive.

Dans le cas d'anaphylaxie d'origine digestive le rôle du foie est triple :

1° Il participe par sa fonction de glande à sécrétion interne au mécanisme humoral qui aboutit à l'état d'anaphylaxie.

2° Par sa fonction protéopexique il est la barrière ultime contre le passage des albumines non désintégrées dans la circulation générale.

3° Enfin par sa fonction biliaire (fonction d'excrétion), lorsqu'il y a insuffisance de cette fonction, il peut être une cause importante d'anaphylaxie digestive.

La première de ces fonctions a été étudiée de façon succincte, avec le rôle des différents organes de l'économie, dans le chapitre des généralités.

La seconde de ces fonctions n'est en réalité pas particulière à l'anaphylaxie digestive. Il est normal, en effet, de trouver dans la circulation porte des albumines insuffisamment désintégrées. Hannaert et Rob. Vodon ont montré, par exemple, que chez le chien à jeun les acides aminés sont en quantité égale dans le sang de la circulation générale et dans le sang de la circulation porte; en période digestive la quantité d'acides aminés est augmentée dans cette dernière.

Il n'y a jamais de polypeptides dans la circulation générale, il y en a en quantité notable dans le sang de la circulation porte, en période digestive.

Si le foie est insuffisant, on conçoit que le passage de polypeptides dans la circulation générale produise une crise hémoclasique. Mais il faut bien insister sur ce fait que crise hémoclasique et choc anaphylactique ne sont pas synonymes, si le choc anaphylactique com-

porte toujours une crise hémoclasique, le choc hémoclasique peut parfaitement exister sans qu'il y ait anaphylaxie, et il ne faut pas oublier que l'essence de l'anaphylaxie (comme de l'hypersensibilité en général) est un conflit antigène-anticorps.

Bien différentes sont les questions qui se posent à propos des relations entre l'excrétion biliaire et l'anaphylaxie digestive.

Stapp pour la peptone, Meltzer puis Vincent Lyon pour le sulfate de magnésie, ont les premiers remarqué que l'instillation de ces substances en solution, à travers une sonde d'Einhorn, déterminait la contraction réflexe de la vésicule biliaire et le relâchement du sphincter d'Oddi.

F. Ramond constate que les deux substances instillées à la fois provoquent l'écoulement d'une bile B et d'une bile C beaucoup plus abondante que si elles sont instillées séparément. Vincent Lyon, Meunier, Chiray font ingérer les cholagogues au lieu de les instiller, et F. Ramond constate que les résultats sont les mêmes.

« Il est donc rationnel d'associer, dit Pasteur Vallery-Radot, la peptone et le sulfate de magnésie dans tous les cas où l'on soupçonne non seulement une action anaphylactique, mais une intervention hépatobiliaire. »

Cependant certains auteurs considèrent que les rapports entre anaphylaxie digestive et sécrétions biliaires sont plus étroits.

Chiray et Triboulet par exemple font entrer les

migraines biliaires dans le cadre de l'anaphylaxie digestive. Ils considèrent en effet que la stase biliaire s'accompagne d'insuffisance des sécrétions digestives (les troubles de digestion et d'absorption intestinale pouvant être attribués à l'excrétion insuffisante de la bile stagnante).

D'autres enfin établissent un lien plus étroit encore entre troubles biliaires et anaphylaxie digestive. Sans parler des cas d'asthme biliaire guéris par ablation de la vésicule biliaire (Moncorgé) et où la nature digestive de l'anaphylaxie n'est pas démontrée; Singer insiste sur ce fait qu'une consommation excessive d'albumine lui semble plus nocive pour les malades des voies biliaires que celle des graisses. L'apparition soudaine de crises hépatiques à la suite de certaines ingestions serait en rapport avec le choc anaphylactique, de même la protéinothérapie provoquerait des crises semblables.

Parturier décrit de véritables coliques hépatiques liées au choc protéinique à la suite par exemple d'injections sous-cutanées de sérum de cheval (un choc anaphylactique d'origine digestive produirait le même résultat) et l'auteur se demande si la décharge vésiculaire ne traduit pas la réponse directe d'un organe chargé en lipoides (cholestérine) à un choc protéinique, à moins que ce ne soit la masse toxique libérée par le choc et éliminée par la bile qui excite la vésicule. Chiray et Pavel vont même jusqu'à réduire la colique hépatique vraie à une contracture spasmodique du cholécyste sous l'influence d'une excitation anormale du système neurovégétatif.

CHAPITRE III

Anatomie pathologique de l'anaphylaxie digestive

Les lésions anatomiques d'hypersensibilité n'ont été étudiées qu'expérimentalement.

Les lésions anatomiques de l'anaphylaxie sont bien connues du point de vue macroscopique et microscopique, presque depuis le début des recherches sur l'anaphylaxie. Ch. Richet et ses continuateurs immédiats les ont décrites. Nous n'y reviendrons pas. Disons seulement que ce sont avant tout des lésions de congestion, d'œdème.

Plus intéressantes sont pour nous les lésions qui intéressent le tube intestinal.

Manwaring, Beattie et Mac Bride ont étudié spécialement les lésions intestinales dans l'anaphylaxie.

Ils ont conclu que la lésion caractéristique de l'intestin dans l'anaphylaxie du chien est la stase et un œdème marqué de la muqueuse intestinale, suivis de desquamation épithéliale, hémorragie et nécrose

superficielle pendant les stades les plus tardifs du choc.

Cette lésion est due pour eux à une contracture prolongée de la musculature intestinale accroissant la pression intra-intestinale suffisamment pour arrêter la circulation dans la muqueuse durant la période de basse pression artérielle.

Telles sont les lésions que le choc anaphylactique provoque au niveau de l'intestin lorsqu'il s'agit d'un choc généralisé obtenu par voie parentérale.

Au contraire, lorsqu'il s'agit d'un choc obtenu par la voie entérale (suivant la technique d'Arloing, Langeron et Spassitch), Arloing, Noël, Martin et Spassitch ont obtenu des résultats peu caractéristiques.

L'histologie montre seulement que la sensibilisation dans l'anaphylaxie digestive peut se produire grâce à des lésions essentiellement temporaires de la muqueuse intestinale, provoquées par l'ingestion d'une bile hétérogène.

A travers cette muqueuse altérée a lieu la pénétration des protéines sensibilisantes.

Il est très difficile de savoir si ces lésions temporaires sont uniquement dues à l'action décapante de la bile, ou bien au passage réitéré des albumines étrangères à travers la muqueuse.

C'est donc au niveau du foie qu'on cherchera la trace du passage de protéines étrangères, mais les auteurs précédents ne trouvent que de très fines lésions temporaires.

Il faut en somme conclure que si les troubles fonctionnels sont importants, les lésions anatomiques sont très faibles et en tous cas peu caractéristiques.

5^e PARTIE

TRAITEMENT

Le traitement des hypersensibilités d'origine digestive diffère peu de celui des autres hypersensibilités.

Lors de l'accès aigu, c'est un traitement d'urgence. Une seule médication est vraiment efficace, c'est l'adrénaline; accessoirement on pourra tâcher d'évacuer par un lavage d'estomac les protéines ingérées.

Certains auteurs conseillent d'autres médicaments du vagosympathique (la belladone, ou l'atropine) ou l'extrait hypophysaire. En réalité ces médications n'ont guère d'action sur un accès déclaré.

On essaiera de prévenir le retour des accès.

Ici un grand nombre de méthodes sont préconisées.

Il est d'abord simple de s'abstenir de l'aliment en cause (ce qui ne serait pas si facile en cas de sensibilité aérienne). C'est facile lorsqu'il s'agit d'un aliment rarement absorbé, mais beaucoup plus difficile lorsqu'il s'agit d'un aliment fondamental entrant dans la composition de la plupart des repas. On essaye alors

les diverses méthodes qui se proposent de faire tolérer l'antigène en cause.

C'est d'abord la *skeptophylaxie*.

Elle consiste à faire absorber au malade une petite dose de l'antigène avant le repas nocif.

On pourra donner, une heure avant le repas nocif, une quantité infinitésimale de l'aliment nocif (*skeptophylaxie spécifique*, ou méthode de Pagniez et Pasteur Vallery-Radot) ou 0 gr. 50 de peptone (*skeptophylaxie non spécifique* ou *peptonothérapie préprandiale* proposée pour la première fois par Pagniez et Pasteur Vallery-Radot). La *peptonothérapie préprandiale* est maintenant d'un usage courant. Pour qu'elle donne de bons résultats, il faut que la peptone soit administrée une heure avant chacun des trois repas; il est préférable que la peptone soit polyvalente, c'est-à-dire soit une peptone de viande associée à une peptone de poisson et à des extraits d'œuf et de lait, étant donnée la spécificité fréquente de l'anaphylaxie à l'œuf et au lait.

Il est possible que la *peptonothérapie préprandiale* agisse en produisant un choc atténué qui laisse l'organisme incapable de réagir pendant quelques heures par un autre choc. Il est possible aussi qu'elle agisse en modifiant l'action des ferments digestifs.

Si l'on veut aboutir à un état réfractaire durable il faut employer les méthodes qui visent à la *désensibilisation*.

Elle consiste à administrer la protéine en cause par la bouche (et non sous la peau comme le font

certain auteurs américains, car c'est une méthode très dangereuse) à des doses progressivement croissantes, en commençant par des doses infinitésimales et en augmentant très lentement.

Cette méthode, disent Arloing et Langeron, qui l'ont étudiée du point de vue expérimental, agit par un double mode.

a) Le premier mode n'est que l'effet inhibant du vago-sympathique par l'action des petits chocs successifs.

Cela est accessoire car on peut supprimer ces chocs par atropinisation préalable sans empêcher la désensibilisation spécifique et durable.

b) Le second mode, essentiel, réside dans l'action spécifique de l'antigène désensibilisateur identique à l'antigène préparant (puisque un animal préparé à deux antigènes différents et désensibilisés vis-à-vis d'un seul se comporte vis-à-vis de l'autre comme un animal sensibilisé ordinaire).

Les auteurs estiment donc que, si l'on veut aboutir à un état réfractaire durable, il faut user de l'introduction répétée d'un antigène désensibilisant à doses minimales, de préférence par la voie d'introduction de l'antigène déchaînant les accidents pathologiques. On bénéficiera ainsi du processus de défense générale (accoutumance progressive du système organo-végétatif) et du processus de défense locale (impermeabilisation de la paroi, désensibilisation de l'organe récepteur, immunité locale).

Au lieu de la désensibilisation par voie digestive,

on utilise parfois la désensibilisation par cutiréactions répétées (méthode de Pasteur Valléry-Radot et Haguenau). Cependant il semble préférable, d'après ce que nous venons de dire, d'employer dans l'anaphylaxie digestive la désensibilisation par voie digestive et dans l'anaphylaxie respiratoire la désensibilisation par voie cutanée. C'est la technique que Pasteur Valléry-Radot a toujours proposée.

La désensibilisation n'est souvent que transitoire.

Le sujet se resensibilise si souvent que Andresen écrit : « Il est inutile de désensibiliser un malade à un aliment occasionnel ou saisonnier, car c'est un fait que la sensibilité se reproduira à moins que le patient ne continue à absorber quotidiennement la protéine en question. »

En dehors de ces méthodes, d'autres méthodes peuvent être utilisées qui sont employées dans les autres hypersensibilités. Elles agissent de façon non spécifique. Elles s'adressent tantôt à la diathèse colloïdologique, tantôt au vagosympathique.

C'est ainsi que l'on pourra pratiquer les injections sous-cutanées de peptone à 5 %, les injections intradermiques de peptone à 50 % proposées par Pasteur Valléry-Radot et Blamoutier, qui agissent par une action générale et une action locale, les injections intraveineuses d'hyposulfite de soude, de chlorure de calcium, l'auto-hémothérapie, et l'auto-sérothérapie, etc...

Les agents agissant électivement sur le vagosym-

pathique sont l'adrénaline, l'éphédrine, la belladone, la pilocarpine, le gardénal.

Enfin, en cas d'anaphylaxie digestive, il ne faut pas oublier le rôle important du foie et des ferments digestifs. Des médications hépatiques, l'absorption de pepsine, de pancréatine pourront être d'utiles adjuvants.

Enfin Mayr et Moncorps, travaillant dans le laboratoire de von Zambusch, ont introduit tout récemment dans la thérapeutique l'extrait splénique dont l'action n'est pas encore élucidée mais qui, entre leurs mains, et celles de T. M. Paul, semble avoir donné de bons résultats, surtout dans les cas d'eczéma.

Ajoutons qu'une lésion locale pourra servir d'épine irritative et localiser sur le tube digestif une hypersensibilité générale. Là comme ailleurs, il faudra supprimer cette épine avant tout traitement.

CONCLUSIONS

1) L'hypersensibilité est le terme général qui désigne l'ensemble des phénomènes dont l'anaphylaxie et les idiosyncrasies sont des cas particuliers.

2) Les hypersensibilités d'origine digestive se manifestent sous deux aspects :

a) L'antigène ingéré provoque des réactions à distance, sur la peau, l'appareil respiratoire, etc...;

b) d'antigène ingéré provoque des réactions locales au niveau du tube digestif.

3) Les manifestations cutanées, telles que urticaire, œdème de Quincke, eczéma, sont souvent dues à des hypersensibilités d'origine digestive.

4) Les manifestations respiratoires (asthme, toux spasmodique, coryza spasmodique) par hypersensibilité d'origine digestive sont rares par rapport aux manifestations respiratoires dues à une hypersensibilité d'origine aérienne.

5) Les migraines dues à une hypersensibilité sont très rares.

Elles sont à distinguer des migraines qui sont en rapport avec la digestion, sans qu'il y ait hypersensibilité à un antigène déterminé.

6) Les hypersensibilités par voie digestive à des médicaments ne diffèrent pas dans leur symptomatologie des hypersensibilités dues à des aliments.

7) Les réactions gastro-intestinales des hypersensibilités d'origine digestive sont fréquemment méconues. Elles peuvent être dues à des spasmes ou à des œdèmes.

Elles se présentent soit sous forme de grandes crises dramatiques soit sous forme d'entérocolites.

L'apparition, dans les formes chroniques, de lésions organiques montre la possibilité de réactions gastro-intestinales « intriquées ».

8) Le diagnostic de l'hypersensibilité doit être orienté par l'interrogatoire, confirmé par les épreuves de laboratoire et surtout par les épreuves cutanées et l'épreuve du régime.

La cutiréaction est la meilleure des épreuves cutanées mais elle peut être négative chez un sujet hypersensible. Elle peut être positive chez un sujet qui ne réagit pas cliniquement à l'antigène.

Le dernier mot reste donc à l'épreuve du régime.

9) L'hypersensibilité à un antigène introduit par la voie digestive se manifeste :

1° Quand les albumines étrangères peuvent pas-

ser dans le sang par suite d'une perméabilité anormale de la muqueuse digestive ou par suite d'une insuffisance des sucs digestifs empêchant une désintégration normale des protéines ;

2° Quand il y a une hypersensibilité locale de la paroi digestive (anticorps localisés).

10) Le traitement est le traitement général de toutes les hypersensibilités, c'est-à-dire qu'il consiste à traiter l'accès et surtout à prévenir le retour de l'accès, soit par la suppression de l'antigène, soit par des méthodes qui s'adressent à l'anticorps ou à la diathèse colloïdoclasique ou à l'instabilité neurovégétative.

Vu : *Le Président de Thèse,*
A. LEMIERRE.

Vu : *Le Doyen,*
Pour le Doyen : l'Assesseur,
RATHERY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

LES HYPERSENSIBILITÉS

a) Généralités.

- ALEXANDER H. L. — Localized allergy. *M. Clin. North America* 11. Sept. 1927. 399.
- ARLOING, LANGERON. — Origine de la leucopénie dans la crise hémoclasique. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, in *Lyon Médical* 1923. 251.
- Action de la cholchicine dans la sensibilisation et le choc. *C. R. Soc. Biol.* 95. 27 nov. 1926. 1321.
- BESREDKA. — Anaphylatoxine et anaphylaxie. *Ann. Inst. Pasteur*, 29 mai 1920. 334.
- BIGWOOD, COGNIAUX, COLLARD. — Equilibre des ions sanguins dans le choc du chien. *C. R. Soc. Belge Biol.* 91. 31 mai 1924. 118.
- BIGWOOD. — Acidose chez le chien au cours du choc anaphylactique. *C. R. Soc. Belge Biol.* 91. 28 juin 1924. 375.
- CHALIER, THIERS. — Modifications de la réserve alcaline au cours des accidents sériques. *C. R. Soc. Biol. (Lyon)* 96. 17 janvier 1927. 283.
- CLUZET, KAUFMAN, MILHAUD. — Modifications de la concentration des ions H au cours du choc. *C. R. Soc. Biol. (Lyon)* 92. 7 juillet 1924. 669.

- DALE. — The effect of anaphylaxis on the varying tonicity and other reactions of the plain muscle. *Jal. Pharmac. Exper. Therap.* 4. 1913. 517.
- DUKE W. W. — Physical allergy. — *Jal. Am. Med. Ass.* 10. 7 mars 1925. 736.
- FLASHMAN D. H. — The effect of suprarenalectomy on active anaphylactic shock in the white rat. *Jal. Infect. Diseases* 38. Mai 1926. 461.
- GALUP. — Arthritisme diathèse d'anaphylaxie. *Presse Médicale*, 19 juin 1912.
- GÖTZ H. — Anaphylaxie due à l'oxyuriase. *Med. Klin.* 23. 2 décembre 1927. 1853.
- GIRARD et PEYRE. — Modifications de l'état colloïdal du plasma par certains colorants. *C. R. Soc. Biol.* 95. 12 et 19 juin 1926. 88 et 179.
- HAIZLIK, STOCKTON. — Anaphylactic shock in pigeons. *Jal. of Immunology*, juin 1927. 403.
- HIRSZFELD, PROKOPOWICZ-WIERZBOWSKA. — Etude expérimentale sur l'idiosyncrasie. *C. R. Soc. Biol. (Pollogne)* 91. 29 oct. 1924. 1295.
- HYDE R. R. — Heparin inhibition of anaphylactic shock. *Am. Jal. Hyg.* 7. Sept. 1927. 614.
- JAK JANKOWSKI. — Rapports du système sympathique avec les phénomènes anaphylactiques. *Polskie Archiwum Medyciny Wewnetrznej.* 4. 2 janv. 1926.
- KELLAWAY, COWELL. — Non-specific desensitisation. *Brit. Journ. Exper. Pathol.*, déc. 1922. 268.
- KENDALL, VARNEY. — Anaphylactic contractions induced through the mucosa of surviving intestine of guinea-pig. *Jal. Infect. dis.* 41. Août 1927. 156.
- KUNE E. N., AYERS K. D. — Allergic diathesis. *Am. Jal. Phys. Therap.* 5. Mai 1928. 633.
- LUMIÈRE A., M^{me} ENSELME. — Suppression du choc anaphylactique par anesthésie des terminaisons nerveuses endovasculaires. *C. R. Acad. Sciences* 183. 4 oct. 1926. 577.

- MANWARING W. H., MARINO H. D. — Reactions of the urinary bladder in rabbit anaphylaxy (rôle des muscles lisses). *Jal. of Immunology* 13. Janv. 1927. 69.
- MANWARING, SHUMAKER, WRIGHT, REEVES, MOY. — Relation of anaphylaxy to immunity. I et II. *Jal. of Immunology*, janv. 1927. 59 et 63.
- MANWARING, MARION, MAC CLEAVE, BOONE. — Relation of anaphylaxy to immunity. III et IV. *Jal. of Immunology*, mai 1927. 319 et 357.
- MILKOVITCH. — Considérations sur la cause du choc anaphylactique. *C. R. Soc. Biol.* 95. 23 oct. 1926. 1040.
- NICOLLE M., CESARI. — Sensibilités insolites et hypersensibilités. *Ann. Inst. Pasteur* 37. Sept. 1923. 837.
- PASTEUR VALLERY-RADOT, BLAMOUTIER, JUSTIN-BESANÇON, GIROUD. — Anaphylaxie passive locale. *C. R. Soc. Biol.* 95. 13 nov. 1926. 1196.
- PASTEUR VALLERY-RADOT, BLAMOUTIER, CLAUDE, GIROUD. — Eosinophilie sanguine dans les états anaphylactiques. *Presse Médicale*, 22 déc. 1926. 1001.
- PARKER (Julia). — The production of precipitins for ragweed pollen. *Jal. Immunology* 9. Nov. 1924. 515.
- REDING, SLOSSE. — Equilibre acide-base et parathyroïdes. *C. R. Soc. Biol.* 97. 4 janv. 1928. 1812.
- REED C. I., LAWSON R. W. — Influence of heparin on course of anaphylaxis in guinea pig. *Jal. of Immunology* 13. Juin 1927. 433.
- ROWE A. H. — Allergy in the etiology of disease. *The Jal. of Laboratory and Clinical Medicine*, oct. 1927. 31.
- SIMONES J. P., BRANDES W. W. — Anaphylactic shock and obstruction of the hepatic veins in the dog. *Jal. of Immunology*, janv. 1927.
- STERLING. — Importance of Phosph. and Calc. in allergic diseases. *Jal. Labor. and Clin. Medicine*, août 1928. 997.

- STORM VAN LEEUWEN, ZEYDNER. — Existence de substances toxiques dans le sang, au cours de l'état allergique. *Brit. J. Exper. Pathol.* 3. déc. 1922. 282.
- TOURNADE et CHABROL.
- TOURNADE et HERMANN. — Sécrétion d'adrénaline et choc anaphylactique. *C. R. Soc. Biol.* 96. 2 avril 1927. 930.
- VAUGHAN W. T. — Role of specific and non-specific factors in allergy. *Jal. Lab. and Clin. Medicine* 13. Avril 1928. 633.
- WELLS H. G., OSBORNE. — The biological reactions of the vegetable proteins. I anaphylaxis. *Jal. Infect. Dis.* 8. 1911. 66.
- WIDAL, ABRAMI, BRISSAUD, JOLTRAIN. — Réactions d'ordre anaphylactique dans l'urticaire. La crise hémoclasique initiale. *Soc. Méd. Hôp.*, 13 février 1914.
- WIDAL, LERMOYEZ, ABRAMI, BRISSAUD. — Phénomènes d'ordre anaphylactique dans l'asthme. La crise hémoclasique initiale. *Presse Médic.*, 11 juillet 1914.
- WIDAL, PASTEUR VALLERY-RADOT. — Anaphylaxie à l'antipyrine apparue après une longue phase de sensibilisation. *Presse Médicale*, 4 février 1920. 93.
- Désensibilisation et resensibilisation chez une malade sensible à l'antipyrine. *Gaz Hôp.* 1^{er} et 3 mars 1921. 277.
- WIDAL, ABRAMI, LERMOYEZ. — Anaphylaxie et idiosyncrasie (aspirine). *Presse Médicale*, 4 mars 1922.
- WIDAL, ABRAMI, DE GENNES. — Colloïdoclasie et glandes endocrines. *Presse Médicale*, 6 mai 1922.
- WILLIAMS O. B. VAN DE CARR F. R. — Effects of heparin on anaphylactic shock in guinea pig. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 24. Mai 1927. 798.
- ZUNZ, LA BARRE. — Sur les modifications de l'alcalinité du sang au cours du choc anaphylactique. *C. R. Soc. Biol.*, 31 mai 1924. 127.

b) Rôle du système nerveux et des glandes
à sécrétion interne.

- APPELMANS. — Rôle de la thyroïde dans l'anaphylaxie. *C. R. Soc. Biol.*, 2 déc. 1922. 1242.
- Réponse à Kepinow. *C. R. Soc. Biol.*, 28 avril 1923. 1216.
- ALBI, BOYD. — Absorption of histamine from intestine of parathyroidectomized dogs. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 26. Juin 1929. 768.
- CARLSON. — The conditions of the digestive tract in parathyroid tetany in cats and dogs. *Am. Jol. Physiology* 30. 1912. 309.
- CONDORELLI. — L'hormone parathyroïdienne. *Boll. d. Soc. ital. di biol. sper.* 2. 1927. 250.
- GARRELON et SANTENOISE. — Choc peptonique et tonus parasympathique (Bibl. complète). *Presse Médicale*, 24 février 1926.
- Appareil thyroïdien et choc peptonique (Bibl. complète). *Presse Médicale*, 12 mai 1926.
- GARIBALDI. — Thyroïdectomie et immunité. *C. R. Acad. Sciences*, 1923. 1341.
- KEPINOW et — et LANZENBERG. — Glande thyroïde et anaphylaxie. *C. R. Soc. Biol.*, 28 janvier 1922. 204. — 6 mai 1922. 906. — 8 juillet 1922. 409. — 15 juillet 1922. 494. — 27 janvier 1923. 165. — 14 avril 1923. 846.
- HOUSSAY et SORDELLI. — Thyroïde et anaphylaxie. *C. R. Soc. Biol.*, 2-6 oct. 1922. 354.
- Léopold LÉVI. — Anaphylaxie, colloïdoclasie, corps thyroïde. *C. R. Soc. Biol.*, 20 mai 1922. 1083.
- LEVINSON, MATHEWS. — Parathyroid hypercalcemia and anaphylactic shock. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 24. Janv. 1927. 350.

- MOUZON. — Rôle des parathyroïdes dans diverses maladies. *Presse Médicale*, 15 mai 1929. 637.
- PARHON et BALLIF. — Sur l'anaphylaxie des animaux éthymisés et thyroéprivés. *C. R. Soc. Biol*, 1923. 544.
- RATHERY et KOURILSKY. — Thyroïde et parathyroïdes. *Paris Médical*, 13 nov. 1926.
- SAVINI. — Remarques au sujet des communications de Képinow. *C. R. Soc. Biol*. 1923. 235.
- Traitement thyroïdien de l'anaphylaxie alimentaire. *C. R. Soc. Biol.*, 29 mai 1923. 354.
- SPADOLINI et CASTELLI. — Les altérations de la muqueuse intestinale cause de bactériémie précoce chez les animaux parathyroïdectomisés. *Arch. di fisiol*. 25. 1927. 159.

c) *Le Foie dans l'anaphylaxie.*

- ARLOING et LANGERON. — Résistance des cobayes à la strychnine. Fonction générale antitoxique du foie. *C. R. Soc. Biol*. 94. 15 janv. 1926.
- BRACK W. — Réactions des personnes normales et sensibilisées dans l'hémoclasie digestive. *Ztschr. f. d. ges. exper. med*. 61. 1928. 176.
- CHIRAY et TRIBOULET. — Comment le traitement des migraines, par tubage duodénal entre dans le cadre de l'anaphylaxie digestive. *Presse Médicale*, 11 mars 1925.
- COSTA P. S. — La prova della emoclasia digestiva nei suoi rapporti con la funzione epatica. *Pensiero Medico*, août 1924.
- HANNAERT et VODON. — Contribution à l'étude de l'hémoclasie digestive. *C. R. Soc. Biol.*, 24 fév. 1923. 636.
- LA BARRE. — Variations de la glycémie consécutive à l'injection intraveineuse d'histamine. *C. R. Soc. Biol.*, 27 février 1926. 779.

LANGLE. — Epreuve de l'hémoclasie digestive chez l'enfant. *Le Nourrisson*, mai 1922.

LE CALVÉ S. — Ictère hémolytique à la suite d'un choc anaphylactique. *Presse Médicale* 34. 6 nov. 1926. 1395.

LOUROS N. — Pathologie du foie dans l'anaphylaxie. *Arch. f. exper. Path. u Pharmakol.* 121. 1927. 238.

MANWARING. — Der physiologische Mechanismus der anaphylaktischen shocks. *Zetschr. j. Immun. u Exp. Therap.* 8. 1911. 1.

MANWARING, CROWE. — Role of hepatic tissues in the acute anaphylactic reaction. *Jal. Immunology* 2. 1917. 517.

MANWARING, ENRIGHT, etc. — The anaphylactic hepatic internal secretion; further evidence of its role in canine anaphylaxis. *Jal. Am. Med. Ass.* 82. 1924. 1494.

— The hepatic anaphylatoxin studied by hepatic transplantation and blood transfusion. *Jal. Am. Med. Ass.* 83. 1924. 2092.

MANWARING, HOSEPIAN, etc. — Hepatic reactions in anaphylaxy. IX, *Jal. Immunology* 10. 1925. 567. — XI, *id.* 575. — XII, *id.* 583.

MARTIN et CROIZAT. — La lésion hépatique dans le choc anaphylactique. *C. R. Soc. Biol.* 96. 2 mai 1927. 1317; — 97. 23 mai 1927. 95. — *Jal. Med. Lyon* 8. 20 juillet 1927. 361.

MATHIEU DE FOSSEY. — Hémoclasie digestive et tr. humoraux d'insuff. hépatique. *Soc. d'Hydrologie*, 8 janvier 1923.

MONCORGÉ. — Le Foie dans l'étiologie de l'asthme. *Lyon Méd.* 139. 13 mars 1927. 289.

PARTURIER. — Foie et choc. *Presse Médicale*, 29 octobre 1924. 849.

SATO, SUZUKI, KAZUÉ. — Studies on the detoxicating hormone of liver (Yakriton). VIII et IX. Anaphy-

laxis and Yakriton. *Tohoku Jal Exper. Med.* 11. 1928. 277 et 282.

SINGER G. — Relations entre le choc anaphylactique et les crises hépatobiliaires. *Rev. Méd. Chir. Malad. du foie* 3. Juillet 1928. 289.

SOLARI L. A. — Action humorale du foie dans la production de l'hypotension dans le choc anaphylactique. *C. R. Soc. Biol.* 97. 2 juin 1927. 1039.

UFFENHEIMER, AVERBUCH. — Anaphylaxie et foie. *Arch. f. Hyg.* 83. 1916 (?). 187.

VOEGTLIN, BERNHEIM. — The role of the portal circulation of the liver in bile formation and jaundice. *J. Pharmac. and Exp. Therap.* 2. 1911. 455.

WEIL (R.). — Studies on anaphylaxis. XXI. *Jal. Immunology* 2. 1917. 525.

WIDAL, ABRAMI, IANCOVESCO. — Epreuve de l'hémoclasie digestive dans l'étude de l'insuffisance hépatique. *Presse Médicale*, 11 déc. 1920.

d) *Histamine et anaphylaxie (spécialement l'a. digestive).*

ALBI, BOYD. — Absorption of histamin from intestin of parathyroidectomized dogs. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 26. Juin 1929. 768.

FRIEDLANDER, PETOW. — Migraine symptomatique de troubles biliaires; son traitement par l'histamine. *Med. Klin.* 23. 30 sept. 1927. 1498.

LAMBERT, MAMMOSER, BOYD. — Influence of various chemical agents on the absorption of histamin from the Intestin. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 26. Juin 1929. 767.

KENDALL A. I., VARNEY P. L. — Physiologic action of histamin applied directly to mucosa of isolated surviving intestine of guinea pig. *Jal. Infect. Dis.* 41. Août 1927. 143.

KENDALL A. I. et BISHOP G. H. — Effect of histamin and

anaphylaxis on intestinal muscle. *Am. J. Physiology* 85. Juill. 1928. 561 et 546.

KOESSLER, HANKE. — Studies on proteinogenous amines. XXI. The intestinal absorption and detoxication of histamin in the mammalian organism. *J. Biol. Chem.* 59. 1924. 889.

RIGLER R. — Dosage comparé de l'histamine dans le foie et les poumons d'animaux normaux et sensibilisés. *Wiener Klin. Wchnschr* 41. 5 avril 1928. 484.

LES HYPERSENSIBILITÉS D'ORIGINE DIGESTIVE

a) Généralités cliniques et expérimentales.

ANDERSON, SCHLOSS. — Allergy to cowmilk in infants with nutritional disorders. *Am. J. of diseases of Child.*, nov. 1923.

ARLOING, LANGERON. — Anaphylaxie digestive expérimentale. *C. R. Soc. Biol.*, 17 déc. 1923. 1293.

ARLOING, LANGERON, SPASSITCH. — Anaphylaxie digestive expérimentale. *C. R. Soc. Biol.*, 28 avril 1924. 1243. — 19 mai 1924. 1433. — 14 juin 1924. 70. — 20 octobre 1924. 943.

ARLOING, NOËL, MARTIN, SPASSITCH. — Histologie du foie et de l'intestin dans l'anaphylaxie expérimentale. *C. R. Soc. Biol.*, 6 juillet 1925. 528.

ARLOING, LANGERON. — Pouvoir anaphylactisant des protéines suivant les stades de leur digestion artificielle. *C. R. Soc. Biol.* 16 nov. 1925. 1305.

BARBIER. — Anaphylaxie par le lait de vache chez le nourrisson. *Arch. Méd. Infant.*, juillet 1920.

BRABANT. — Cas suraigu d'intolérance à l'œuf. *Soc. Méd. Hôp.*, 27 juillet 1923.

BRONFENBREUNNER, ANDREWS SCOTT. — Nature of idiosyncrasy to egg protein in human beings. *Jal. Am. Med. Ass.* 64. Avril 1915. 1306.

- CASTAIGNE, GOURAUD. — Anaphylaxie et intoxicat. alimentaire. *Jal. Méd. français*, 15 sept. 1910. 413.
- COCA A. F. — Food poisoning with special reference to food idiosyncrasis. *Dietary Admin. and Therapy* 5. Fév. 1927. 35.
- CORDIER. — Anaphylaxie alimentaire. *Jal. Méd. Lyon*, 20 fév. 1920.
- DUKE W. W. — Food allergy as cause of irritable bladder. *Ann. Clin. Med.* 1. Sept. 1922. 117. — *Jal. of Urology* 10. Août 1923. 173. — *Southern Med. Jal.* 16. Oct. 1923. 774.
- Food allergy as cause of illness (rev. gén.). *Jal. Am. Med. Ass.*, 15 sept. 1923.
- F. DE GASPERI. — Suggerimenti di anafilassi per via digerente con albumed' uovo e olio d'oliva grezzo nella cavia normale e stiroidata. *Soc. Toscana di Sc. Naturali Memorie* 36. 1925.
- GENEVRIER. — Anaphylaxie alimentaire (flageolet). *Soc. Pédiat.*, 18 mai 1920.
- V. HUTINEL. — Intolérance pour le lait et anaphylaxie chez le nourrisson. *La Clinique*, 16 avril 1908.
- Guy LAROCHE, Ch. RICHEL fils, SAINT-GIRONS. — Anaphylaxie alimentaire. *Gaz. Hôp.*, 7 déc. 1912. 1969.
- Anaphylaxie alimentaire lactée. *Arch. Méd. Expériment.* 23. Nov. 1911. 643.
- Anaphylaxie et immunité alimentaire. *C. R. Soc. Biol.*, 11 janv. 1913.
- Anaphylaxie alimentaire aux œufs. *Arch. de Méd. Expériment.*, janv. 1914.
- Anaphylaxie alimentaire. *Paris Médical*, 18 avril 1914. 485.
- DE LAVERGNE et FLORENTIN. — Sur l'anaphylaxie au vin blanc. *C. R. Soc. Biol.*, 9 juillet 1925. 775.
- LEMAIRE. — Sur un cas d'anaphylaxie aux farineux. *Bull. Soc. Pédiat.* 1924. 374.

- LESNÉ, DREYFUS. — Anaphylaxie par les voies digestives, rôle du suc gastrique. *C. R. Soc. Biol.*, 28 janv. 1911.
- Anaphylaxie alimentaire. *Jal. Méd. Français*, 15 janvier 1913. 5.
- LESNÉ. — Anaphylaxie alimentaire chez l'enfant. *La Clinique*, 1^{er} mai 1914. 274.
- LESNÉ, Ch. RICHTER fils. — Anaphylaxie alimentaire chez les enfants. *Pédiatrie*, 25 déc. 1912.
- Anaphylaxie alimentaire aux œufs. *Arch. de Méd. des enfants* 16. 1913. 81.
- LESNÉ, MAIN. — Anaphylaxie aux lentilles. *Soc. Pédiatrie*, 19 juin 1923.
- LINDSAY J. C. — Food anaphylaxis. *Canad. Med. Ass. Jal.* 16. Janv. 1926. 58.
- LINOSSIER. — Sur la toxicité des œufs. *Bull. Acad. Méd.*, 19 mars 1918.
- MAKAROFF. — De l'anaphylaxie alimentaire. *C. R. Soc. Biol.* 89. 1923. 286.
- MANWARING, BEATTIE, Mc BRIDE. — La lésion intestinale dans l'anaphylaxie. *Jal. Am. Med. Ass.* 80. 19 mai 1923.
- MARFAN. — Intolérance absolue au lait de vache. *L'Hôpital*, janvier 1924.
- NATALI A. — Anaphylaxie à la quinine. *Annali d'Igiene* 32. Nov. 1922. 857.
- NATHAN. — Anaphylaxie alimentaire par insuffisance pancréatique. *Bull. Méd.*, 21 janv. 1920. 59.
- O'KEEP V. S. — Anaphylaxy in Children. Protein sensibility. *Jal. Am. Med. Ass.*, 21 avril 1923.
- PAGNIEZ. — L'anaphylaxie alimentaire et ses conséquences diététiques, 1 vol. Baillièrre, Paris. 1923.
- PAGNIEZ, DE LEOBARDY. — La crise hémoclasique d'origine alimentaire chez certains épileptiques. *Rev. Neurol.* 2. Sept. 1923. 271.

- PAGNIEZ, PASTEUR VALLERY-RADOT, HAGUENAU. — Grandes crises anaphylactiques déclanchées par l'albumine crue. *Soc. Méd. Hôp.*, 8 juillet 1921.
- PAUCANTI. — Etat actuel de l'anaphylaxie alimentaire. *Pensiero Med.* 16. 20 avril 1927. 218.
- PARISOT, SIMONIN, VERAÏN. — Anaphylaxie alimentaire et modifications de l'équilibre acidobasique. *Soc. Méd. Hôp.* 50. 23 avril 1926. 647.
- SALÈS, DEBRAY, VERDIER. — Anaphylaxie au lait de vache. *Soc. Pédiat.*, 18 déc. 1923.
- SALÈS, VERDIER. — Anaphylaxie du nourrisson au lait de vache. *Le Nourrisson*, juillet 1924.
- SCHLOSS O. M. — A case of allergy to common foods. *Am. J. diseases of children* 3. 1912. 341.
- SPASSITCH. — Anaphylaxie digestive expérimentale, un vol. *Thèse de Lyon* 1926.
- STEENSMA F. A. — Allergie et tube digestif. *Nederl. Tijdschr. v. geneesk* 1. 11 juin 1927. 3263.
- STORM VAN LEEUNWEN W. — Allergie et ses rapports avec le tube digestif. *Geneesk gids* 5. 4 mars 1927. 197. — *Neder. Tijdschr. v. geneesk* 1. 11 juin 1927. 3257. — *Congrès des Mal. de la nutrition*. VI. Tagung Berlin (13-16 octob. 1926).
- TALBOT FR. B. — Idiosyncrasis to cow's milk; its relation to anaphylaxis. *Boston Med. Surg. J.* 175. 1916. 402.
- VERDIER P. — Diagnostic de l'anaphylaxie au lait de vache chez le nourrisson. 1 vol. *Thèse de Paris* 1923.

b) *Les différentes manifestations cliniques
des hypersensibilités.*

Les syndromes cutanés.

- ALEXANDER, EYERMANN. — Allergic purpura. *Jal. Am. Med. Ass.* 92. 22 juin 1929. 2092.
- CRAUSTON LOW. — Anaphylaxy and sensitization, with

- special reference for the skin and its diseases.. 1 vol. Green. Edimbourg. 1924.
- JAUSION, COT, SOHIER. — Traitement des eczémas, maladies par sensibilisation. *Soc. Méd. Hôp.*, 29 nov. 1929. 1378.
- MAYR, MONCORPS. — L'extrait splénique dans le traitement des maladies de la peau. *Munchen. Med. Wchnschr.* 73. 22 oct. 1926. 1777.
- E. S. O'KEEFE, F. M. RACHEMAN. — Studies in asthma, eczema, its relation to allergy. *Jal. Am. Med. As.* 92. 16 mars 1929. 883.
- OSLER. — The visceral lesions of purpura and allied conditions. *Brit. Med. Jal.* 1. 1914. 517.
- PAGNIEZ, DE GENNES. — Urticaire par tachyphagie. *Soc. Méd. Hôp.*, 29 avril 1921. 577.
- PAGNIEZ, COSTE. — Urticaire géante par ingestion de pain. *Soc. Méd. Hôp.*, 10 oct. 1924. 1368.
- PASTEUR VALLERY-RADOT, FATOU. — Peptones dans l'érythrose post-prandiale. *Bull. Méd.*, 27 sept. 1922.
- PASTEUR VALLERY-RADOT, BARRIEU. — Sensibilisation au pain (urticaire). *Soc. Méd. Hôp.*, 10 oct. 1924. 1365.
- PASTEUR VALLERY-RADOT, CARRÉ, BLAMOUTIER, LAUDAT. — Urticaire et phénomènes de choc par effort musculaire. *Presse Médicale*, 11 juin 1927. 23.
- PASTEUR VALLERY-RADOT. — Hypersensibilités spécifiques dans les affections cutanées. *Arch. Derm. Syph. de la Clin. de St-Louis* 1. Sept. 1929. 457.
- T. M. PAUL. — L'extrait splénique dans le traitement de l'eczéma. *The urologic and cutaneous review* 32. Juillet 1928. — *Id.* 33. Nov. 1929.
- M. SCHOLTZ. — Anaphylactic dermatoses as clinical problem. *Med. Jal. and Record*, juin 1928. 670.
- TURETTINI. — Maladie de Quincke par sensibilisation tardive au pain. *Soc. Méd. Hôp.*, 19 mai 1922. 811.

- W. T. VAUGHAN. — Allergic eczema (bibl. abund.). *The Jal. of Lab. and Clin. Med.* 1. Oct. 1927. 24.
- C. P. WHITE. — Anaphylactic phenomenon in eczema. *Jal. cut. dis.* 34. Fév. 1916. 57.
- VON ZUMBUSCH. — L'injection d'extrait splénique dans le traitement de l'eczéma. *The urologic and cutaneous review* 31. Dec. 1927.

Les syndromes respiratoires.

- D. ADLERSBERG, L. FORSCHNER. — Rôle du tube digestif dans le coryza spasmodique. *Wien. Klin. Wchnschr.* 41. 5 juillet 1928. 955.
- V. CORDIER. — Anaphylaxie alimentaire et asthme. *Arch. Mal. App. digest.*, oct. 1919. 287.
- C. H. EYERMANN. — Food Allergy as cause of nasal symptoms. *Jal. Am. Med. Ass.* 91. 4 août 1928. 312.
- HANSEL. — Vaso-motor rhinitis. *Jal. Am. Med. Ass.* 82. 15 janvier 1924.
- KOENIGSFELD. — Experimentelle untersuchungen über Idiosynkrasie. *Z. Klin. Med.* 102. 1926. 129.
- PASTEUR VALLERY-RADOT, HAGUENAU, WATELET. — Hydrorrhée nasale. *Presse Médicale*, 24 sept. 1921.
- POTTENGER. — The potential asthmatic. *Jal. of Labor. and Clin. Medicine*, juillet 1928. 913.
- RICH H. M. — Sensitization in vaso-motor rhinitis. *Laryngoscope* 32. Juill. 1922. 510.
- ROCH et SCHIFF. — Asthme par idiosyncrasie à l'égard de la pomme de terre. *Soc. Méd. Hôp.*, 22 juill. 1921. 1187.
- SPAIN. — The diagnosis and treatment of atopic coryza. *An. Oto Rhin. and Laryng.* 34. Déc. 1925. 1089.
- STORM VAN LEEUNWEN. — Pathognomonische Bedeutung der Ueberempfindlichkeit gegen aspirin bei Asmatikern. *Munchener medizinischen Wochenschrift* 1928. 1588.

- ULRICH L. — Experimental pollinosis. *Jal. of Immunology* 3. Nov. 1918. 453.
- VAUGHAN W. T. — Pollinosis. *Arch. int. med.* 40. Sept. 1927. 386.
- WALKER. — Frequent causes of perennial hay-fever. *Jal. Am. Med. Ass.* 75. Sept. 1920. 782.

Migraine.

- BLITZSEN, BRAMS. — Migraine with abdominal equivalent. *Jal. Am. Med. Ass.* 86. 6 mars 1926. 675.
- BRAMS W. A. — Abdominal migraine. *Jal. Am. Med. Ass.* 78. 1922. 26.
- BROWN R. C. — Du rôle des protéines alimentaires dans l'étiologie du mal de tête. *Presse Médic.*, 18 sept. 1920. 656.
- BUCHANAN J. A. — The abdominal crises of migraine. *Jal. of Mental diseases* 54. 1921. 406.
- P. DUVAL, J.-Ch. ROUX. — Migraine duodénale. *Arch. Mal. ap. digestif* 14. 1924. 74.
- EINHORN M. — Migraine and chronic intestinal stasis. *Jal. Am. Med. Assoc.* 69. 1917. 1315.
- FORMAN J. — Chronic recurring headaches from the view point of gastroenterologist. *Ohio State Med. Jal.* 24. Fév. 1928. 115.
- FRIEDLANDER, PETOW. — Migraine symptôme de trouble biliaire, son traitement par l'histamine. *Med. Klin.* 23. 30 sept. 1927. 1498.
- KELLOG J. H. — Migraine par albuminoïdes. *Sem. Méd.* 178. 1895.
- LAING G. H. — Migraine types in relation to gastro intestinal tract. *Med. Clin. North America* 11. 1927. 49.
- LEVEN G. — Etude expérimentale de la migraine. *Soc. Thérap.*, 26 fév. 1913.
- LUBBERS H. — Migraine et anaphylaxie. *Nederl. Tijdschrift v geneesk.* 2. 1921. 1073.

- NAST. — Migraine. 1 vol. *Thèse de Paris* 1922.
- PAGNIEZ, PASTEUR VALLERY-RADOT, NAST. — Thérapeutique préventive des migraines. *Soc. Méd. Hôp.*, 3 avril 1919.
- PAGNIEZ, DE LEOBARDY. — Crise hémoclasique alimentaire chez certains épileptiques. *Soc. Méd. Hôp.* 37. 27 fév. 1921. 286. — *Rev. Neurol.* 2. Sept. 1923. 271.
- PASTEUR VALLERY-RADOT. — Migraine et anaphylaxie. *La Médecine*, février 1923.
- Rapport sur la pathogénie des migraines (Bibl. complète). *Rev. Neurol.* 1. Juin 1925. 881.
- RUPERT P. S., WILSON E. E. — Migraine *Am. Jal. Med. Sciences.* 1919. 361.

Syndromes gastrointestinaux.

- ANDRESEN R. F. R. — Gastro intestinal manifestations in food allergy. *Med. Jal. and Record*, 2 sept. 1925. 271.
- ALESSANDRINI P., RE P. — Cas illustrant les crises abdominales anaphylactiques. *Bull. e Atti r. Accad. Med. di Roma* 53. Janv. 1927. 4.
- BLITZSEN, BRAMS. — Migraine with abdominal equivalent. *Jal. Am. Med. Ass.* 86. 6 mars 1926. 675.
- DUKE W. W. — Food allergy as cause of abdominal pain. *Arch. Intern. Med.*, août 1921.
- HOLLANDER E. — Mucous colitis due to food allergy. *Am. Jal. Med. Sciences* 174. Oct. 1927. 495.
- MATIGNON. — Diarrhée équivalent du vomissement dans la migraine. *Paris Médical*, 3 avril 1926. 337.
- MORRIS. — Augioneurotic edema (histology of a portion of the gastric mucosa). *Am. Jal. Med. Sciences* 128. 1904. 812.
- Ch. RICHET fils, LENOIR, RENARD, BARREAU. — Etude clinique et biologique de deux cas d'entérocolite et de dyspepsie chez l'adulte. Leur nature anaphylactique.

- Ch. RICHEL fils, MATHIEU DE FOSSEY. — Colite de nature anaphylactique. *Soc. Méd. Hôp.*, 25 janv. 1923. 81.
- Ch. RICHEL fils. — Les gastro-entérites d'origine anaphylactique. *Progrès Médical*, fév. 1926. 192.
- ROWE A. H. — Abdominal food allergy : its history, sympt. (Bibl.). *California and West. Med.* 29. Nov. 1928. 317.
- STERLING. — Gastrointestinal anaphylaxis. *Med. Jal. and Record* 129. 5 juin 1929. 612.
- VAUGHAN W. T. — Allergic factor in colitis. *South. Med. Jal.* 21. Nov. 1928. 894.

LES ÉPREUVES CUTANÉES

- EDLAVITCH B. M. — Cutaneous reaction to quinin in quinin idiosyncrasy. *Jal. Am. Med. Ass.* 73. 27 déc. 1919. 1933.
- HIRSZFELD, PROKOPOWICZ-WIERZBOWSKA. Etude expérimentale sur le mécanisme de l'idiosyncrasie. *C. R. Soc. Biol. (Pologne)* 91. 29 octobre 1924. 1295.
- JACQUELIN et Ch. RICHEL fils. — Reproduction expérimentale des symptômes d'anaphylaxie alimentaire chez l'homme par la cutiréaction. *C. R. Soc. Biol.* 84. 8 janv. 1921. 18.
- LENOIR, Ch. RICHEL fils, RENARD. — Reproduction expérimentale par cuti et intradermoréaction des phénomènes généraux anaphylactiques. *Soc. Méd. Hôp.*, 29 juillet 1921. 1283.
- LESNÉ, Ch. RICHEL fils. — An. aliment. aux œufs. *Arch. Méd. des enfants* 16. 1913. 81.
- E. S. O'KEEPE. — Protein sensibility in children, with negative cutaneous reactions. *Jal. Am. Med. Ass.* 21 avril 1923.
- PASTEUR VALLERY-RADOT, HAGUENAU. — Asthme d'origine équine. Essai de désensibilisation par cuti-réactions répétées. *Soc. Méd. Hôp.*, 1921. 1251.

PASTEUR VALLERY-RADOT, BLAMOUTIER. — Cutiréaction dans l'asthme, l'urticaire, etc... *Presse Médicale*, 25 mars 1925.

— Accidents graves de choc par cutiréaction au chloro-platinite de K. *Soc. Méd. Hôp.*, 8 février 1929.

PASTEUR VALLERY-RADOT, BLAMOUTIER, J. BESANÇON, GIROUD. — Anaphylaxie passive locale. *C. R. Soc. Biol.* 95. 13 nov. 1926. 1196.

PRAUSNITZ, KÜSTNER. — Recherches sur l'hypersensibilité. *Centralb. f. Bakt* 86. 1921. 160.

ROCH, SCHIFF. — Asthme par la pomme de terre; choc hémoclasique et cutiréaction. *Soc. Méd. Hôp.*, 16 juin 1921.

SALÈS, VERDIER. — Anaphylaxie au lait de vache. Intra-dermo et cutiréaction. Transmission de l'anaphylaxie passive au cobaye. *Soc. Pédiatrie*, 17 avril 1923. *Presse Médicale*, 28 avril 1923.

STRICKLER A. — Anaphylaxie alimentaire. Résultats par les méthodes cutanées et intracutanées. *Am. Jal. Med. Ass.* 79. 2 sept. 1922.

ANTIANAPHYLAXIE. TRAITEMENT DES MALADIES
PAR HYPERSENSIBILITÉ.

ARLOING, LANGERON. — Antianaphylaxie par désensibilisation vraie et skeptophylaxie, essai de différenciation expérimentale. *C. R. Acad. Méd.*, oct. 1922. — *Soc. Méd. Hôp. de Lyon* 1922, in *Lyon Médical* 1923. 251.

BILLARD. — La Phylaxie. *Progrès Médical* 42. 14 mai 1927. 731.

— La Phylaxie. *Journal de Physio. et Path. génér.* 26. Mars 1928. 43.

DANYSZ. — Traitement antianaphylactique de l'asthme et des troubles gastrointestinaux. *Presse Médicale*, 18 juill. 1918.

- KESTEN. — Traitement de l'urticaire par l'éphédrine. *Arch. Dermat. and Syphil.* 16. Août 1927.
- LUMIÈRE, MALESPINE. — Protection contre les chocs anaphylactiques au moyen de l'hyposulfite de magnésium. *Acad. Sciences*, 22 oct. 1928.
- PAGNIEZ, PASTEUR VALLERY-RADOT. — Antianaphylaxie digestive. *Presse Médicale*, 23 nov. 1916. 529. — *Soc. Méd. Hôp.*, 6 juin 1919. — *Ann. Dermat. et Syph.*, octobre 1920. — *Ann. Méd.*, octobre 1920.
- PAGNIEZ. — Antianaphylaxie. *Jal. Méd. Français*, mars 1922.
- PASTEUR VALLERY-RADOT, BLAMOUTIER. — Intradermo réactions à la peptone dans le traitement des affections anaphylactiques. *Soc. Méd. Hôp.*, 6 fév. 1925. 206.
- WIDAL, ABRAMI, BRISSAUD. — L'auto-anaphylaxie sérique. *Congrès de Médecine*. Paris, 1912.
- WIDAL, ABRAMI, PASTEUR VALLERY-RADOT. — Antianaphylaxie. *15^e Congrès français de Médecine de Strasbourg*, octobre 1921.
- ZUNZ, LA BARRE. — Action antichoc de la choline dans l'anaphylaxie. *C. R. Soc. Biol.*, 24 fév. 1923. 654.

On consultera, en outre, les ouvrages généraux suivants qui contiennent tous une bibliographie abondante, soit générale, soit des travaux de leurs auteurs.

- ARTHUS. — *De l'anaphylaxie à l'immunité*. 1 vol. Masson, Paris, 1924.
- BESREDKA. — *Anaphylaxie et antianaphylaxie*. 1 vol. Masson, Paris, 1917.
- PESCI. — *Forme anafilattiche*. 1 vol. Milan, 1922.
- Ch. RICHET. — *L'anaphylaxie*. 1 vol. Alcan, Paris, 1923.
- G. LAROCHE, Ch. RICHET fils, SAINT-GIRONS. — *L'Anaphylaxie alimentaire*. Baillière, Paris, 1919.
-

TABLE DES MATIÈRES

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

CHAPITRE I ^{er} . — <i>Les hypersensibilités en général.</i>	11
CHAP. II. — <i>Généralités sur les hypersensibilités d'origine digestive</i>	30

DEUXIEME PARTIE : LES SYNDROMES CLINIQUES

CHAPITRE I ^{er} . — <i>Les syndromes cutanés</i>	35
L'urticaire	36
L'œdème de Quincke.....	41
L'eczéma	44
Le purpura	51
CHAP. II. — <i>Les syndromes respiratoires</i>	55
L'asthme	55
Le coryza spasmodique.....	64
CHAP. III. — <i>La migraine</i>	68
CHAP. IV. — <i>La cystite par hypersensibilité</i>	74
CHAP. V. — <i>Les hypersensibilités à des médicaments</i>	78
CHAP. VI. — <i>Réactions gastro-intestinales aux hypersensibilités d'origine digestive</i>	83
I. La grande crise d'hypersensibilité.....	89
II. Les entérocrites par hypersensibilité...	92
III. Diagnostic	102

TROISIEME PARTIE : DIAGNOSTIC

<i>Epreuves cutanées et épreuves de régime.....</i>	107
---	-----

QUATRIEME PARTIE

CHAPITRE I ^{er} . — <i>Anaphylaxie digestive expérimentale</i>	123
CHAP. II. — <i>Pathogénie</i>	130
CHAP. III. — <i>Anatomie pathologique</i>	147

CINQUIEME PARTIE : TRAITEMENT

<i>Les méthodes de traitement.....</i>	150
CONCLUSIONS	155
BIBLIOGRAPHIE	158



